

Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz

Machbarkeitsstudie zum Aufbau einer Geburtskohorte und zur Überprüfung genetischer Prädisposition bei kindlichen Leukämien (prospektive Forschungsansätze)
- Vorhaben 3611S70020

Auftragnehmer:

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH, Bremen

H. Zeeb
K. Günther
S. Ernst

Das Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB) und im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) durchgeführt.

Dieser Band enthält einen Ergebnisbericht eines vom Bundesamt für Strahlenschutz im Rahmen der Ressortforschung des BMUB (UFOPLAN) in Auftrag gegebenen Untersuchungsvorhabens. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BfS übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Auftraggeber behält sich alle Rechte vor. Insbesondere darf dieser Bericht nur mit seiner Zustimmung ganz oder teilweise vervielfältigt werden.

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der des BfS übereinstimmen.

BfS-RESFOR-114/16

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:
urn:nbn:de:0221-2016120814182

Salzgitter, Dezember 2016



Schlussbericht

Vorhaben: Machbarkeitsstudie zum Aufbau einer Geburtskohorte und zur Überprüfung genetischer Prädisposition bei kindlichen Leukämien (prospektive Forschungsansätze)

Förderkennzeichen: 3611S70020

Berichtszeitraum: 01.01.2012 – 31.03.2013

Autoren:

Prof. Dr. med. Hajo Zeeb (Projektleitung)

Dr. rer. nat. Kathrin Günther (Projektkoordination)

Sinja Ernst, M.A.

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH

(bis 12/2012: Institut für Epidemiologie und Präventionsforschung - BIPS GmbH)

Achterstrasse 30

28359 Bremen

www.bips.uni-bremen.de



Projektteam:

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH

Prof. Dr. Hajo Zeeb, Projektleitung

Dr. Kathrin Günther, wissenschaftliche Mitarbeiterin, Projektkoordination

Sinja Ernst, wissenschaftliche Mitarbeiterin, stellvertretende Projektkoordination

Beate Schütte, Organisation der Feldarbeit

Marina Resnikov, Feldarbeit

Stefan Janisch, verantwortlicher Dokumentar

Sabine Bohn, studentische Hilfskraft

In Kooperation mit:

St. Joseph-Stift Krankenhaus Bremen

Frauenklinik

Prof. Dr. Frambach, Leiter

Dr. Frieler, Verantwortlicher für die Nabelschnurblutentnahme

Schwachhauser Heerstraße 54

28209 Bremen

José Carreras Stammzellbank

Prof. Dr. rer. nat. Gesine Koegler, Leiterin

Universitätsklinikum Düsseldorf / Gebäude 14.88

Moorenstrasse 5

40225 Düsseldorf

Zusammenfassung

Die wesentlichen Ziele dieser Machbarkeitsstudie umfassen (1) die Erstrekrutierung für eine Geburtskohorte und Prüfung der Bereitschaft werdender Mütter, sich vorgeburtlich in Bezug auf mögliche Risikofaktoren für kindliche Leukämien befragen zu lassen sowie (2) zum Zeitpunkt der Geburt Nabelschnurblutproben und venöses Blut der Mutter in einer entsprechenden Stammzellbank asservieren zu lassen und für spätere Forschungsaktivitäten zur Verfügung zu stellen. Darüber hinaus wurden Empfehlungen für eine deutsche Geburtskohorte für die Erforschung der Ursachen für Leukämie im Kindesalter mit Sammlung und Untersuchung von Nabelschnurblut auch in Hinblick auf ethische und datenschutzrechtliche Aspekte erarbeitet. Das Projekt bestand insgesamt aus 5 Arbeitspaketen (AP):

In AP 1 wurden zur „Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik“ für die drei folgenden Themenkomplexe (i) weltweit laufende Geburtskohorten, (ii) Entnahme und Asservierung von Nabelschnurblut sowie (iii) Risikofaktoren von Leukämien in der Kindheit systematische Literaturrecherchen sowie Expertengesprächen durchgeführt. Die in AP 1 erarbeiteten Grundlagen wurden insbesondere bei der Planung für die Erstellung der Erhebungsinstrumente (z.B. Fragebogen für werdende Mütter) sowie der technisch-organisatorischen Umsetzung der Bioprobenentnahme im Rahmen der Machbarkeitsstudie beachtet.

In AP 2 „Planung zur Durchführung der Machbarkeitsstudie“ wurden alle Voraussetzungen für die Rekrutierung von werdenden Müttern, für die Datenerhebung und -haltung (z.B. Entwicklung des Fragebogens, der Studieninformationen, sowie Programmierung von verschiedenen Datenbanken) sowie die Logistik für die Gewinnung und Asservierung des Nabelschnurblutes geschaffen. Parallel hierzu wurden die Kontakte zum Klinikpersonal und den niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen intensiviert, um die Ansprache von potentiellen Studienteilnehmerinnen vorzubereiten.

In AP 3 wurden zur „Klärung der datenschutzrechtlichen und ethischen Fragen“ verschiedene Aspekte hinsichtlich der ethischen und datenschutzrechtlichen Beurteilung berücksichtigt und in Gesprächen mit der Landesdatenschutzbeauftragten des Landes Bremen, verschiedenen anderen Datenschutzbeauftragten, der Ethikkommission der Ärztekammer Bremen sowie mit externen Gutachtern der Ethikkommission diskutiert. Die Ergebnisse wurden in das Datenschutzkonzept und den Ethikantrag integriert und es gab keine ethischen bzw. datenschutzrechtlichen Einwände gegen die Durchführung eines solchen Projektes.

AP 4 „Datenerhebung“ betraf die Durchführung der Studie und wurde in Zusammenarbeit mit der kooperierenden Entnahmeklinik (St. Joseph Stift) sowie teilnehmenden gynäkologischen Praxen sowie der Blutbank (José Carreras Stammzellbank) durchgeführt. Potentielle Teilnehmerinnen wurden über verschiedene Zugangswege (niedergelassene Gynäkologen, Klinikpersonal in der Entnahmeklinik, Angebote für Schwangere in der Entnahmeklinik, wie z.B. Kreißsaalbegehungen, Hebammensprechstunde, Geburtsvorbereitungskurse)

angesprochen und in die Studie eingebunden. Die Entnahme der Bioproben (venöses Blut der Mutter; Nabelschnurblut) erfolgt durch das Klinikpersonal zum Zeitpunkt der Geburt. Des Weiteren wurde der Einfluss von monetären Incentives auf die Teilnahmebereitschaft von werdenden Müttern sowie niedergelassenen Gynäkologen untersucht. Den sachgerechten Transport des Nabelschnurblutes übernahm die Nabelschnurblutbank in Düsseldorf. In der Blutbank wurden Vollblut-Aliquots kryokonserviert und darüber hinaus Serum, Plasma, RNA und DNA isoliert und in Aliquots eingelagert. Diese können für spätere Analysen verwendet werden. Im Rekrutierungszeitraum betrug die Geburtenanzahl in der Entnahmeklinik ca. 1000 Geburten. Etwa 20% der potentiellen Studienteilnehmerinnen konnten aufgrund von Sprach- oder Verständigungsproblemen nicht in die Studie einbezogen werden. Von den verbleibenden 800 Geburten wurden etwa 200 werdende Mütter durch niedergelassene Gynäkologen, Klinikpersonal oder Mitarbeiterinnen des BIPS angesprochen/erreicht. Insgesamt 51 Mutter-Kind-Paare nahmen an der Studie teil. Damit liegt die geschätzte Response bei ca. 25%.

In AP 5 wurden die erhobenen Daten analysiert und auf Basis der praktischen Erfahrungen und zusammen mit den beteiligten Wissenschaftlern und kooperierenden Institutionen Empfehlungen für eine mögliche nationale Geburtskohorte erarbeitet. Dabei wurden verschiedene Bereiche berücksichtigt: (i) die technischen, logistischen, strukturellen, finanziellen und personellen Anforderungen an den Aufbau einer Geburtskohorte sowie die Bewertung der Machbarkeitsstudie unter Berücksichtigung der bundesdeutschen Forschungslandschaft, des Datenschutzes sowie ethischer Rahmenbedingungen und Auflagen, (ii) der organisatorische, zeitliche und finanzielle Aufwand in Bezug auf Gewinnung und Asservierung von Nabelschnurblut sowie die Diskussion von alternativen Vorgehensweisen sowie (iii) Aspekte der organisatorischen Anbindung einer Geburtskohorte an die Nationale Kohorte bzw. die entsprechenden Rekrutierungszentren einerseits, und an das I4C andererseits.

Abstract

This one-year feasibility study of a birth cohort with prospective sampling of pregnant women aimed (1) to investigate the willingness of pregnant women to be enrolled in a birth cohort study together with their future child and (2) to explore the attitudes of pregnant women towards collecting blood and umbilical cord blood samples to be used for later research activities.

Five work packages included the review of scientific and technical foundations in scope of (i) international existing and planned birth cohorts, (ii) collection and asservation of umbilical cord blood samples, and (iii) current knowledge of existing and suspected risk factors for childhood leukaemia. Ethical and data protection issues were clarified and research recommendations for a possible German birth cohort were developed.

In WP 1 systematic reviews and interviews with experts were conducted to work out the current state of scientific and technical foundation of the three beforehand mentioned themes.

Based on the knowledge gathered in WP 1 in WP 2 the study design and survey instruments (e.g. questionnaires for pregnant woman, study information and required databases) including logistic issues regarding the sampling and asservation of biological samples (umbilical cord blood and venous blood) were developed. Cooperation with one hospital in Bremen and various ambulatory gynaecologists and the blood bank were established.

The main content of WP 3 was the clarification of ethical and data protection requirements. Issues regarding data protection and ethics of a possible national birth cohort study were discussed with the Data Protection Commissioner of Bremen as well as various other Data Protection Officers. The study was approved by the Ethics Committee of the Bremen Medical Association.

WP 4 was the subsequent implementation of the feasibility study within the cooperating hospital (St. Joseph Stift) and the recruitment of expectant women during last trimester of pregnancy. Women were recruited either at one of their prenatal care visits at the office of their ambulatory gynaecologists or later in the hospital using multiple ways, e.g. through delivery room visits, midwives consultation, antenatal classes or other facilities targeting pregnant women. Monetary incentives were used to increase participation. To investigate if incentives matter on participation rates, the incentive was offered to 50% of potential participants prior to recruitment. Biological samples (i.e. venous blood of the mother and umbilical cord blood) were collected at the time of birth. The blood bank was responsible for transportation, processing and storage of the biological specimens. Whole blood aliquots were cryopreserved; serum, plasma, RNA, and DNA were isolated separately and stored in aliquots as well. There were about 1000 births within the recruitment phase. Because of language barriers or difficulties in comprehension approximately 20% of the potential participants could not be engaged in this feasibility. Of the remaining 800 births, 200

mothers were approached by cooperating gynecologists, hospital staff or study nurses. A total of 51 mother-child-pairs participated in the study (response rate: ~25%).

In WP 5 data was analysed and research recommendations for a possible German birth cohort study were developed. Recommendations were focussed on (i) technical, logistical, structural, financial and personnel requirements for the implementation of a national German birth cohort and taking the German research landscape into account ethical and data protection requirements and other regulations were considered, (ii) organisational effort, time and costs in relation to collection and asservation of umbilical cord blood, discussion of alternative approaches and (iii) aspects of the organisational attachment of a birth cohort to the “National Cohort” and the corresponding recruitment centers, and the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C).

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund	1
2	Zielsetzung	1
3	Arbeitspaket 1 (AP1) – Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik	2
3.1	Stand des Wissens: Geburtskohorten (AP1.1)	2
3.1.1	Methodisches Vorgehen	3
3.1.2	Ergebnisse.....	3
3.1.2.1	Born in Bradford (BiB)	13
3.1.2.2	China Children and Families Cohort (CCFC)	13
3.1.2.3	Danish National Birth Cohort (DNBC)	13
3.1.2.4	Etude longitudinale francaise depuis l'enfance (ELFE)	14
3.1.2.5	Infancia y Medio Ambiente (INMA).....	14
3.1.2.6	Jerusalem Perinatal Study (JPS).....	14
3.1.2.7	The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)	14
3.1.2.8	The Avon longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)...	15
3.1.2.9	The National Children's Study (NCS)	15
3.1.2.10	Aarhus birth cohort (ABC)	16
3.1.2.11	Children's Health and the Environment in the Faroes (CHEF)	16
3.1.2.12	Polish Mother and Child Cohort (REPRO-PL)	16
3.1.2.13	Mother Child Cohort in Crete (RHEA)	17
3.1.2.14	Survey of Neonates in Pomerania (SNiP)	17
3.1.3	Literatur – International laufende und geplante Geburtskohorten.....	38
3.2	Stand des Wissens: Nabelschnurblut (AP1.2)	42
3.2.1	Methodisches Vorgehen	43
3.2.2	Entnahme und Prozessierung von Nabelschnurblutproben in Geburtskohorten.....	43
3.2.3	Aufbereitung und Lagerung der Proben	49
3.2.4	Entnahme und Prozessierung des Nabelschnurblutes (Stammzellbank Düsseldorf)	49
3.2.5	Nutzung der Proben	50
3.2.6	Auflistung von öffentlichen Nabelschnurblutbanken in Deutschland.....	50
3.2.7	Literatur - Nabelschnurblutentnahme und –asservierung	53

3.3	Stand des Wissens: Risikofaktoren für Leukämien (AP1.3).....	55
3.3.1	Methodisches Vorgehen.....	55
3.3.2	Ergebnisse.....	56
3.3.3	Umweltbezogene und lebensstilbezogene Risikofaktoren.....	57
3.3.3.1	Ionisierende Strahlung	57
3.3.3.1.1	Wohnraumnähe zu Kernkraftwerken.....	57
3.3.3.1.2	Präkonzeptionelle Exposition	58
3.3.3.1.3	Pränatale Exposition	59
3.3.3.1.4	Röntgenuntersuchung in utero	59
3.3.3.1.5	Postnatale Röntgenuntersuchungen.....	59
3.3.3.1.6	Häusliches Radon.....	60
3.3.3.2	Nichtionisierende Strahlung - Elektromagnetische Felder (EMF) ...	60
3.3.3.3	Ultraschalluntersuchungen	61
3.3.3.4	Chemikalien.....	61
3.3.3.4.1.	Pestizide	62
3.3.3.4.2.	Lösungsmittel, Benzol und weitere Kohlenwasserstoffe	62
3.3.3.4.3.	Luftschadstoffe	63
3.3.3.4.4.	Tabakrauchexposition, Alkoholkonsum.....	64
3.3.3.4.5.	Antibiotika-Einnahme	64
3.3.3.5	Sozialstatus	64
3.3.3.6	Geburtsgewicht	64
3.3.3.7	Geschlecht	65
3.3.3.8	Mütterliche Ernährung während der Schwangerschaft.....	65
3.3.3.9	Kindliche Ernährung.....	65
3.3.3.10	Folsäure	65
3.3.3.11	Veränderungen des Abwehrsystems.....	66
3.3.3.11.1	Infektionen und Immunisierung	66
3.3.3.11.2	Greaves-Hypothese	66
3.3.3.11.3	Clusterbildung, Bevölkerungsdurchmischung-, -bewegungen und - dichte (Kinlen-Hypothese)	66
3.3.3.11.4	Smith-Hypothese	67

3.3.3.11.5	(Früh-) Kindliche und mütterliche Infektionen während der Schwangerschaft.....	67
3.3.3.11.6	Stillen	67
3.3.3.11.7	Soziale Kontakte von Kindern	68
3.3.3.11.8	Allergien	68
3.3.3.11.9	Impfungen.....	68
3.3.3.12	In-vitro-Fertilisation.....	68
3.3.3.13	Angeborene und genetische Faktoren	69
3.3.3.13.1	Genetische Prädisposition	69
3.3.3.13.2	Gen-Umweltinteraktionen.....	69
3.3.4	Literatur – Risikofaktoren für Leukämien in der Kindheit und Jugend....	86
4	Arbeitspaket 2 (AP2) Planung zur Durchführung der Machbarkeitsstudie ...	92
4.1	Vorbereitungen zur Rekrutierung von werdenden Müttern (AP2.1)	92
4.2	Entwicklung von Instrumenten (AP2.2)	93
4.2.1	Einwilligung zur Befragung und Probengewinnung	93
4.2.2	Fragebogen für Teilnehmerinnen	93
4.2.3	Non-Responder-Fragebogen bzw. Studienabbrecher-Fragebogen.....	94
4.2.4	Dokumentationsbogen bei Geburt.....	94
4.3	Datenhaltung (AP2.3)	94
4.3.1	Terminverwaltung (Datenbank 1)	94
4.3.2	Interviewdatenbanken (Datenbank 2 + 3).....	95
4.3.3	Dokumentationsdatenbank (Datenbank 4)	96
5	Arbeitspaket 3 (AP3) Klärung der datenschutzrechtlichen und ethischen Fragen	96
5.1	Datenschutzrechtliche und ethische Fragen bezüglich der geplanten Geburtskohorte.....	97
5.2	Ethikantrag für die Machbarkeitsstudie	97
5.3	Datenschutzkonzept für die Machbarkeitsstudie.....	98
6	Arbeitspaket 4 (AP4) Datenerhebung	98
6.1	Kontakt/ Befragung und Dokumentation der Rekrutierung (AP4.1).....	98
6.1.1	Ansprache der Mütter	98
6.1.2	Kontaktaufnahme durch das BIPS.....	99
6.1.3	Ausfüllen des Fragebogens.....	100

6.1.4	Dokumentation in der Klinik	100
6.2	Entnahme von und Nabelschnurblut und venösem Blut der Mutter (AP4.2) 100	
6.3	Transport, Verarbeitung und Asservierung der Proben (AP4.3)	100
6.4	Stand der Rekrutierung	101
7	Arbeitspaket 5 (AP 5) – Datenanalyse und Erarbeitung von Empfehlungen	102
7.1	Hintergrund - Allgemeine Empfehlungen	103
7.2	Rekrutierung und Response	103
7.2.1	Zeitpunkt der Rekrutierung	103
7.2.2	Rekrutierungswege.....	104
7.2.3	Response	105
7.2.4	Instrumente zur Steigerung der Response	105
7.3	Befragung und Follow up	106
7.4	Biomonitoring - Nabelschnurblut und andere Proben biologischen Materials 107	
7.4.1	Gewinnung	108
7.4.2	Verarbeitung und Asservierung	108
7.5	Auflagen - Datenschutz und Ethik.....	109
7.6	Förderung und Finanzierung.....	110
7.7	Fazit	111
7.8	Literatur zu AP5	111

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geburtskohorten, bei denen keine Nabelschnurblutentnahme erfolgt(e): Wesentliche Charakteristika	5
Tabelle 2: Geburtskohorten, bei denen keine Nabelschnurblutentnahme erfolgt(e): Bioproben, Follow-up, Datenerhebung	7
Tabelle 3: Geburtskohorten bei denen eine Nabelschnurblutentnahme erfolgt(e): Wesentliche Charakteristika	188
Tabelle 4: Geburtskohorten, bei denen eine Nabelschnurblutentnahme erfolgt(e): Ziele, Bioproben und Follow-up	23
Tabelle 5: Referenzen und identifizierte Webseiten der Geburtskohorten.....	37
Tabelle 6: Details zur Entnahme und Prozessierung von Nabelschnurblut in Geburtskohorten aus der Literatur.....	47
Tabelle 7: Öffentliche Nabelschnurblutbanken für Spendenzwecke.....	52
Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Literatur.....	57
Tabelle 9: Eingeschlossene Reviews zu Risikofaktoren für Leukämien in der Kindheit	72
Tabelle 10: Übersicht zu neueren Studien für Risikofaktoren von Leukämien im Kindesalter (Zeitraum: Jan 2010- Feb 2012)	78
Tabelle 11: Neuere Fall-Kontroll-Studien in Bezug auf genetischen Risikofaktoren für Leukämien im Kindesalter	84
Tabelle 12: Übersicht zu den Reviews zu genetischen Risikofaktoren für Leukämien im Kindesalter.....	87
Tabelle 13: Responseraten.....	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm des Selektionsprozesses der ausgewählten Literatur	58
Abbildung 2: Studienablauf.....	93
Abbildung 3: Screenshot der Datenbank 1 (TV)	96
Abbildung 4: Etikett mit BIPS-ID	101

1 HINTERGRUND

Zahlreiche chronische Erkrankungen haben ihren Ursprung in der fötalen und frühen postnatalen Entwicklungsphase. Geburtskohorten können maßgeblich zum Verständnis der Entstehung dieser Erkrankungen beitragen und stellen vielversprechende Forschungsansätze dar, um seltene Erkrankungen (z.B. Leukämien im Kindesalter) und Expositionen unter Life-Course Perspektive zu erforschen. Die Rekrutierung und das Follow-Up sind bei Geburtskohorten mit besonderen Herausforderungen verbunden. International wird derzeit eine Reihe von Geburtskohorten durchgeführt oder befindet sich zurzeit in Planung. Um das volle Potential von Geburtskohorten auszuschöpfen, werden verschiedene nationale Studien mit vergleichbarem prospektivem Design bereits gemeinsam ausgewertet. Dazu wurden bereits verschiedene Konsortien gegründet, unter anderem das International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C), Developing a Child Cohort Research Strategy for Europe (CHICOS) und Environmental Health Risks in European Birth Cohorts (ENRIECO).

Auch deutsche Daten sollen zukünftig zur Verfügung stehen, um Umwelteinflüsse auf verschiedene Erkrankungen mit epidemiologischer Bedeutung, genetische Veränderungen (z.B. Häufigkeit bestimmter Translokationen, bzw. anderer chromosomaler Veränderungen) und deren Folgen bei Neugeborenen sowie mögliche Interaktionen mit Umweltrisiken zu untersuchen. In Deutschland wurden bisher keine umfassenden Geburtskohorten aufgelegt. Seitens des Umweltbundesamtes wurde jedoch die Entwicklung eines Designs für eine Umwelt-Geburtskohorte gefördert (Federführung: Prof. Jöckel, Uni Essen-Duisburg).

Darüber hinaus wurde eine vom BfS geförderte Machbarkeitsstudie initiiert, die die Rahmenbedingungen für eine deutsche Geburtskohorte mit Fokus auf die Ursachen von Leukämien im Kindesalter prüfen sollte. Die Ergebnisse dieser Machbarkeitsstudie werden im Folgenden vorgestellt.

2 ZIELSETZUNG

Die wesentlichen Ziele dieser Machbarkeitsstudie umfassten (1) die Erstrekrutierung für eine Geburtskohorte (80-100 Mutter-Kind-Paare) und die Prüfung der Bereitschaft werdender Mütter, sich vorgeburtlich in Bezug auf mögliche Risikofaktoren für Leukämien im Kindesalter befragen zu lassen sowie (2) die Erforschung der Bereitschaft zum Zeitpunkt der Geburt Nabelschnurblutproben und venöses Blut der Mutter in einer entsprechenden Stammzellbank asservieren zu lassen und für spätere Forschungsaktivitäten zur Verfügung zu stellen. Darüber hinaus werden Empfehlungen für eine deutsche Geburtskohorte für die Erforschung der Ursachen für Leukämie im Kindesalter mit Sammlung und Untersuchung von Nabelschnurblut erarbeitet.

Das Projekt umfasst insgesamt fünf Arbeitspakete (AP):

- AP1 – Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik

- Stand des Wissens: Geburtskohorten (AP1.1)
- Stand des Wissens: Nabelschnurblutentnahme (AP1.2)
- Stand des Wissens: Risikofaktoren für Leukämien (AP1.3)
- AP2 – Planung zur Durchführung der Machbarkeitsstudie
 - Vorbereitungen zur Rekrutierung von werdenden Müttern (AP2.1)
 - Entwicklung von Instrumenten (AP2.2)
 - Datenhaltung (AP2.3)
- AP3 – Klärung der datenschutzrechtlichen und ethischen Fragen
- AP4 – Datenerhebung
 - Rekrutierung von werdenden Müttern (AP4.1)
 - Entnahme von Nabelschnurblut (AP4.2)
 - Transport, Verarbeitung und Asservierung von Proben (AP 4.3)
- AP5 – Datenanalyse und Erarbeitung von Empfehlungen für eine deutsche Geburtskohorte für die Erforschung der Ursachen für Leukämie im Kindesalter mit Sammlung und Untersuchung von Nabelschnurblut

3 ARBEITSPAKET 1 (AP1) – AUFARBEITUNG DES RELEVANTEN STANDES VON WISSENSCHAFT UND TECHNIK

Im Bericht zum Arbeitspaket 1 (AP 1) werden die bisher vorliegenden Ergebnisse zur Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik zu folgenden drei Themenkomplexen dargestellt:

- I. Stand des Wissens zu weltweit laufenden bzw. sich konkret in der Planung befindlichen Geburtskohorten,
- II. Stand des Wissens zur Entnahme und Asservierung von Nabelschnurblut sowie
- III. Stand des Wissens zu Risikofaktoren für Leukämien im Kindesalter.

Die in AP 1 erarbeiteten Grundlagen wurden insbesondere bei der Planung für die Erstellung der Erhebungsinstrumente (z.B. Fragebogen für werdende Mütter) sowie der technisch-organisatorischen Umsetzung der Bioprobenentnahme im Rahmen der Machbarkeitsstudie beachtet.

3.1 STAND DES WISSENS: GEBURTSKOHORTEN (AP1.1)

Es wurde ermittelt, welche Geburtskohorten es weltweit gibt, bzw. welche sich konkret in der Planung befinden. Besondere Berücksichtigung galt dabei den Geburtskohorten, die dem International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C) angehören.

Darüber hinaus fand eine gezielte Kontaktaufnahme zu einer Reihe von Wissenschaftlern/innen statt. Mit der Hauptautorin des kürzlich erschienen Review-Papiers zu europäischen Geburtskohorten, Dr. M. Vrijheid (CREAL, Spanien) wurde die in diesem AP erarbeitete Übersicht zu Geburtskohorten diskutiert. Frau Dr. Vrijheid ist auch zentral in das I4C- Konsortium eingebunden und konnte das Protokoll des letzten I4C Treffens vorab verfügbar machen. Ebenso wurden Prof.

Terry Dwyer und seine Mitarbeiterin Dr. Gabriella Tikellis vom Murdoch Children Research Institute, Parkville, Victoria, Australien, kontaktiert. Prof. Dwyer ist der Leiter der I4C Initiative, Frau Dr. Tikellis die Projektmanagerin. Über diesen Kontakt konnten eine Reihe grundlegender Planungsmaterialien für Geburtskohorten aus den bisherigen Arbeiten des I4C Konsortiums beschafft werden. Im Rahmen eines Besuchs bei der IARC in Lyon wurde zudem mit Dr. Joachim Schüz und weiteren IARC - Wissenschaftlern der aktuelle Stand der Arbeiten des I4C diskutiert.

Im Folgenden werden die vorhergesehenen und geplanten Ziele dieser Kohorten sowie bereits erzielte Ergebnisse zusammengestellt und im Hinblick auf Ihre Relevanz für die in diesem Vorhaben geplante Geburtskohorte bewertet.

3.1.1 Methodisches Vorgehen

Anhand einer Reihe von deskriptiven Kriterien (z.B. Zeitpunkt der Rekrutierung, Umfang der Studienpopulation, Art der entnommenen Bioproben, Themen und Art der Befragungen, Follow-Up usw.) wurden die identifizierten Geburtskohorten katalogisiert. Dazu wurden zur Identifikation der Geburtskohorten gezielt medizinische Literaturdatenbanken für die Jahre 2000-2011 abgefragt. Darüber hinaus wurden (falls vorhanden) die Webseiten der identifizierten und eingeschlossenen Geburtskohorten ausgewertet. Neben der literaturbasierten Aufarbeitung des aktuellen Wissenstandes zu internationalen Geburtskohorten wurde eine Reihe von Wissenschaftler/innen persönlich kontaktiert.

Einschlusskriterien für die Geburtskohorten waren (i) Beginn der Geburtskohorte präkonzeptionell, während der Schwangerschaft oder bei Geburt des Kindes, (ii) mindestens ein Follow-up Zeitpunkt mit einem direkten Kontakt zu den eingeschlossenen Müttern oder Kindern sowie (iii) die Geburtskohorten sollten mindestens eine Studienpopulation von 1.000 Mutter-Kind-Paaren aufweisen.

3.1.2 Ergebnisse

Insgesamt wurden 37 internationale Geburtskohorten aus 22 verschiedenen Ländern¹ identifiziert und eingeschlossen. Neun dieser Geburtskohorten kollaborieren bereits mit dem I4C bzw. stehen in Kontakt mit diesem und planen eine Kollaboration. Bei dem Großteil der eingeschlossenen Kohorten (n=26) erfolgte neben der Entnahme von verschiedenen anderen Bioproben auch eine Nabelschnurblutentnahme bei der Geburt des Kindes. Geburtskohorten, die Mütter schon vor der Konzeption bzw. Mutter-Kind-Paare bereits pränatal in die Kohorte aufgenommen haben, erscheinen für die Expositionserhebung und die zu planende Kohorte besonders relevant. Nachfolgend werden die Kohorten mit besonderer Relevanz für die hier zu planende Geburtskohorte eingehend erläutert, Kohorten mit einer geringeren Relevanz werden ausschließlich tabellarisch dargestellt. In Tabelle

¹ Belgien; China; Dänemark; Deutschland; Färöer-Inseln; Frankreich; Griechenland; Grönland; Israel; Italien; Litauen; Niederlande; Norwegen; Polen; Portugal; Schweden; Slowakei; Spanien; Tschechische Republik; United Kingdom; Ukraine; USA

1 und 2 sind Geburtskohorten dargestellt, bei denen keine Nabelschnurblutentnahme erfolgt(e).

Tabelle 1: Geburtskohorten, bei denen keine Nabelschnurblutentnahme erfolgt(e): Wesentliche Charakteristika

Akronym	Name	Region (Land)	Response	Einschlussphase	Rekrutierungszeitraum	N Kinder	N Mütter	N Väter
ABCD	Amsterdam Born Children and their Development study	Amsterdam (Niederlande)	67%	2003-2004	pränatal	7.863	8.266	-
BAMSE	The Stockholm Children Allergy and Environmental Prospective Birth Cohort Study	Stockholm (Schweden)	75%	1994-1996	bei Geburt Postnatal (2 Monate)	4.089	4.089	4.089
GINIplus	German Infant Study on the influence of Nutrition Intervention PLUS environmental and genetic influences on allergy development	München, Wesel (Deutschland)	82,7%	1995-1998	bei Geburt	5.991	-	-
INUENDO	Biopersistent organochlorines in diet and human fertility	Grönland, Kharkiv (Ukraine), Warschau (Polen), Schweden	k.A.	2002-2004	pränatal	1.322	2.269	1.172
JPS (I4C)	Jerusalem Perinatal Study	Jerusalem (Israel)	Loss-to-follow-up 0,7%	1964-1976	bei Geburt	92.408	42.956	39.620
KANC	Kaunas cohort	Kaunas (Litauen)	63,9%	2007-2009	pränatal	4.000	4.000	4.000
KOALA	Child, parents and health: lifestyle and genetics constitution	Süd-Niederlande	88%-97%	2000-2003	pränatal	2.834	2.834	2.700
LRC	Leicester Respiratory Cohorts	Leicestershire, Rutland (UK)	k.A.	1985-1997	bei Geburt	10.350	-	-

NINFEA	Birth and Infancy: Effects of the Environment	Italien	k.A.	2005-laufend	pränatal	7.500 erwartet	7.500 erwartet	7.500 erwartet
PARIS	Pollution and Asthma Risk: an Infant Study	Paris (Frankreich)	82-92%	2003-2006	bei Geburt	3.840	3.500	-
PRIDE	PRegnancy and Infant DEvelopment	Nijmegen (Niederlande)	Noch nicht bekannt.	2011-2015	pränatal	200.000 erwartet	200.000 erwartet	-

Tabelle 2: Geburtskohorten, bei denen keine Nabelschnurblutentnahme erfolgt(e): Bioproben, Follow-up, Datenerhebung

Akronym	Ziele	Art entnommener Bioproben			Follow-Up	Anzahl und Art der Befragungen	Datenerhebung
		Mutter	Kind	Vater			
ABCD	Erforschung des Zusammenhangs zwischen lebensstilbezogenen und psychosozialen Faktoren sowie Ernährung während der Schwangerschaft und der Gesundheit des Kindes bei Geburt und weiterer Entwicklung	Blut	-	-	pränatal – uneingeschränkt	Untersuchungen/ Tests Selbstausfüller Pränatal: 1 Zeitpunkt Postnatal: 3 Monate 5 Jahre Danach alle 5 Jahre	Soziodemographie Schwangerschaftsanamnese Lebensstil- und umweltbezogene Faktoren Psychosoziale Faktoren Lebens- und Wohnumfeld Morbidität Kindliche Entwicklung
BAMSE	Bestimmung von Risikofaktoren für allergische Erkrankungen, insbesondere Asthma bronchiale, im Kindesalter	-	Blut Urin	-	Geburt – uneingeschränkt	Selbstausfüller Postnatal: Bei Geburt 1 und 2 Jahre Geplantes Follow-Up: 4, 8, 9 und 14 Jahre	Soziodemographie Zustand in der perinatalen Phase Wohn- und Lebensumfeld Lebensstil- und umweltbezogene Faktoren Familienanamnese Atemwegs- und Allergiebeschwerden Infektionen und Impfungen Ernährung des Kindes

GINIplus	Abbildung der Kindergesundheit in Deutschland mit Fokus auf atopische Erkrankungen und Erforschung von Auswirkungen durch ernährungs- und umweltbezogene Einflüsse in der Kindheit sowie genetische Prädisposition.	-	Blut	-	Geburt – uneingeschränkt	Selbstaufüller Rekrutierung nach Geburt, 1 und 2 Jahre	Soziodemographie/ Migrationsstatus Familienanamnese von atopischer Dermatitis Geschwister Morbidität Haustierhaltung Stillverhalten Lebens- und Wohnumfeld Tabakrauchexposition
INUENDO	Erforschung der Belastung durch umweltbedingte Schadstoffe, insbesondere von „persistent organochlorine pollutants“ (POPs) in Bezug auf Fertilität	Blut	Speichel	Sperma Blut	pränatal – uneingeschränkt (mind. bis 20 Jahre)	Pränatal 1. Trimester Postnatal: Bei Geburt	Soziodemographie Schwangerschaftsanamnese Fertilität Ernährung Lebensstil- und umweltbezogene Faktoren Morbidität Urogenitale Funktionsstörungen (nur Männer) Abstinenzphasen (nur Männer)
JPS (I4C)	Identifikation von ethnischen Unterschieden in Bezug auf Schwangerschaftsoutcomes und Mortalität von	-	-	-	Geburt bis Alter 39 Jahre	Interviews Pränatal: 2. Trimester,	Soziodemographie Vorherige Schwangerschaftsoutcomes

	Neugeborenen unter Frauen in Jerusalem. Abbildung der Schwangerenversorgung.					Postnatal: Kurz nach Geburt	Schwangerschaftsanamnese Familienanamnese Blutsverwandtschaft der Eltern Tabakrauchexposition Religiöse Bräuche Bevölkerungsdichte Medikamenten- und Kontrazeptiva-Einnahme Exposition gegenüber Röntgenstrahlung Stillverhalten Fertilität, Hormonbehandlung
KANC	Erforschung von Langzeit-Expositionen gegenüber verunreinigtem Trinkwasser, Luftschadstoffen und berufsbedingten Expositionen. Gen-Umwelt-Interaktionen	Blut	Blut	-	pränatal – 18 Jahre	Face-to-face Interviews Telefoninterviews Selbstaufüller Pränatal: 1./2. Trimester	Soziodemographie Schwangerschaft Gesundheitsverhalten Morbidity Fruchtbarkeit Psychosozialer Stress
KOALA	Identifikation von Faktoren, die die Entstehung von atopischen Erkrankungen beeinflussen, mit Fokus auf lebensstilbezogene Faktoren und Gen-Umwelt-Interaktionen	Blut Muttermilch Rachenabstrich	Stuhl Blut Rachenabstrich	Rachenabstrich	pränatal – k.A.	Selbstaufüller Hausbesuch Pränatal: 14-18 SSW 30, 34 SSW	Soziodemographie Lebens- und umweltbezogene Faktoren Ernährung Impfungen

				Postnatal: 3, 7, 12 und 24 Monate 2 Jahre N=7	Antibiotika-Einnahme Frühkindliche Infektionen Stillverhalten Familienanamnese von Atopien
LRC	Ermittlung der Prävalenz, Inzidenz und von zeitlichen Trends von Erkrankungen des Respirationstraktes bei Kindern. Identifikation von Risikofaktoren in verschiedenen Expositionsfenstern und unterschiedlichen Ethnizitäten sowie Identifikation verschiedener Phänotypen in der Kindheit.	-	Blut oder Rachenabstrich	Geburt – uneingeschränkt	Untersuchungen/ Tests Interviews Selbstaussfüller N=unbekannt Soziodemographie Routinedaten Patientenakten Immunisierung Familienanamnese Morbidität Umwelt- und lebensstilbezogene Faktoren

NINFEA (I4C geplant)	Internetbasierter prospektiver Forschungsansatz zur Erforschung von Expositionen während der Schwangerschaft, der frühen Kindheit und im späteren Lebensverlauf.	hypothetisch ² : Speichel Blut Urin Nägel	hypothetisch: Speichel Blut Urin Nägel	-	pränatal – 18 Jahre	Online-Fragebögen Pränatal: 1./2./3. Trimester postnatal: 6 und 18 Monate 5-10 Jahre >10 Jahre	Soziodemographie Lebensstil und umweltbezogene Faktoren berufsbedingte Expositionen Stillen Ernährung Fruchtbarkeit Morbidity Drogenkonsum Internetnutzung
PARIS	Identifikation von umwelt- und lebensstilbezogenen Einflussfaktoren auf die Entwicklung von Erkrankungen des Respirationstraktes sowie allergischen Erkrankungen in der frühen Kindheit.	-	Blut	-	Geburt – 6 Jahre	Interview (erster Kontakt) Untersuchungen/ Tests Telefonische Interviews Selbstaussfüller Bei Geburt 1, 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monate 2, 3, 4, 5 und 6 Jahre	Soziodemographie Luftschadstoffe Umwelt- und lebensstilbezogene Faktoren Morbidity Stillverhalten Anzahl Geschwister Kindertagesbetreuung Soziale Kontakte von Kindern Lebens- und Wohnumfeld Ernährung

² In der NINFEA-Studie wurde mittels Online-Fragebögen die potentielle Bereitschaft der werdenden Mütter erfragt, verschiedene Bioproben abzugeben.

PRIDE	Identifikation von Faktoren, die die Gesundheit von Mutter und Kind während der Schwangerschaft beeinflussen	Blut	k.A.	k.A.	pränatal – bis mind. Pubertät	Online Fragebögen Selbstausfüller Food-Frequency-Questionnaire 8-10 SSW 8-10 SSW (Vater) 17 und 34 SSW Postnatal: 6. Monat Weitere sind geplant	Soziodemographie Morbidität Lebens- und Wohnverhältnisse Gesundheitspflege und Wohlbefinden Gesundheit und Expositionen in der Empfängnisphase (nur Vater)
-------	--	------	------	------	-------------------------------	---	--

3.1.2.1 Born in Bradford (BiB)

Wesentliches Ziel der BiB-Studie ist es, innerhalb von Bradford, UK, in einer multiethnischen Population mittels eines lebenslaufbezogenen Ansatzes umweltbezogene, psychosoziale sowie genetische Faktoren zu untersuchen, Unterschiede im fetalen Wachstum und dem Geburtsgewicht sowie Inzidenzen, Ursachen und prädiktive Faktoren für nachteilige Geburts-outcomes und kongenitale Anomalien zu bestimmen.

In die BiB-Studie eingeschlossen wurden 300.000 Mutter-Kind-Paare, die im Bradford Royal Infirmary (BRI) entbunden haben sowie 3.000 Väter. Allen potentiellen Studienteilnehmerinnen wurde im Rahmen der Schwangerenvorsorge (i.d.R. 26-28 SSW) ein oraler Glukosetoleranztest angeboten, bei welchem sie über die Studie informiert und zur Teilnahme gebeten wurden. Neugeborene wurden bei Geburt (Lebend- und Totgeborene) in die Studie eingeschlossen, Väter bei der ersten Untersuchung im Rahmen der Schwangerenvorsorge, einem weiteren Termin oder kurz nach der Geburt. Routinedaten zur Schwangerschaft sowie Daten zu Neugeborenen wurden mittels eines neuartigen Verfahrens (eClipse) elektronisch durch das Klinikpersonal erhoben. Projektdaten werden mittels halbstrukturierter Interviews erhoben (Raynor et al. 2008).

3.1.2.2 China Children and Families Cohort (CCFC)

Die CCFC-Studie baut auf der Strategie der BDSS-China-Studie auf und plant in den Regionen Hebei, Shanxi, Jiangsu, Zhejiang präkonzeptionell und pränatal insgesamt 300.000 Mutter-Kind-Paare sowie die entsprechenden Väter und Großeltern zu rekrutieren. Besonderes Interesse gilt dabei der Einnahme von Folsäurepräparaten vor der Konzeption und während der Schwangerschaft, der Prävention von Krebs und weiteren chronischen Erkrankungen während der Kindheit sowie der Identifizierung von damit verbundenen Risikofaktoren. Als umweltbezogene Expositionen sollen Luftschadstoffe, Wasserverschmutzungen sowie Pestizide erhoben werden. Die CCFC-Studie wird voraussichtlich in weniger als 15 Jahren 200 bis 236 Fälle von an Leukämie erkrankten Kindern umfassen.

3.1.2.3 Danish National Birth Cohort (DNBC)

Hauptziel der DNBC-Studie ist es, fetale und schwangerschaftsbezogene Faktoren sowie Expositionen in der frühen Kindheit zu identifizieren und zu untersuchen, sowie deren Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes im weiteren Lebensverlauf zu erforschen. Wesentliche Expositionen stellen Infektionen, Alkohol- und Tabakkonsum, Medikamenteneinnahme, umweltbedingte Expositionen, psychosoziale Faktoren sowie Ernährung während der Schwangerschaft mit Fokus auf Fischverzehr dar. Outcomeparameter sind die lebenslange Morbidität und die Mortalität der eingeschlossenen Kinder. Die Rekrutierung erfolgte in der frühen Schwangerschaft, i.d.R. bei der ersten Untersuchung bei einem niedergelassenen

Arzt im Rahmen der Schwangerenvorsorge. Die Befragung der Studienteilnehmerinnen erfolgte hauptsächlich mittels „Computer Assisted Personal Interviews“ (CAPI), da durch andere Kohortenstudien mit Selbstausfüllern gezeigt werden konnte, dass dies zu einer geringeren Response führte. Die Pilot-Studie zeigte eine größere Teilnahmebereitschaft, wenn Daten telefonisch erhoben wurden gegenüber einer schriftlichen Befragung (Selbstaussfüller).

3.1.2.4 Etude longitudinale francaise depuis l'enfance (ELFE)

Die wesentlichen Ziele der ELFE-Studie sind die Erforschung von Gen-Umwelt-Interaktionen während des gesamten Lebens bis ins Erwachsenenalter sowie die Abschätzung von verschiedenen Expositionen und deren Auswirkungen auf die Gesundheit im späteren Lebensverlauf. Erfasst werden Expositionen wie genetische Prädisposition, sozioökonomischer Status, umweltbezogene Risikofaktoren wie z.B. Schwermetalle, organische Verbindungen, Pestizide, Keime in den Wohnräumen, Luftschadstoffe, ionisierende und nichtionisierende Strahlung. Als Outcomeparameter werden insbesondere die Entwicklung des Nervensystems, die Fertilität sowie die Morbidität untersucht. Erwartet wird eine Studienpopulation von 20.000 Eltern-Kind-Paaren.

3.1.2.5 Infancia y Medio Ambiente (INMA)

Im Rahmen der INMA-Studie werden Langzeitauswirkungen von umweltbezogenen Risikofaktoren in der Luft, im Wasser und in der Nahrung während der Schwangerschaft sowie in der frühen Kindheit und ihre Auswirkungen auf das Wachstum und die Entwicklung des Kindes erforscht. Die INMA-Studie besteht aus sieben kleineren Kohorten mit insgesamt etwa 4.000 eingeschlossenen Mutter-Kind-Paaren und den zugehörigen Vätern. Definierte Outcomeparameter sind insbesondere kindliche Entwicklung, Entwicklung des Nervensystems, Gesundheitsverhalten und Erkrankungen des Respirationstraktes.

3.1.2.6 Jerusalem Perinatal Study (JPS)

Ursprüngliches Ziel der JPS-Studie war es, Unterschiede in verschiedenen ethnischen Populationen in Bezug auf Präeklampsie zu identifizieren und zu untersuchen. Darüber hinaus wurden unterschiedliche Schwangerschaftsoutcomes untersucht sowie die Schwangerenvorsorge abgebildet. Im Zeitraum 1964 bis 1976 wurden 92.408 Neugeborene, 42.956 Mütter sowie 39.620 Väter in West-Jerusalem rekrutiert. 1999 wurden die Studiendaten mit den Daten des Sterbe- und Krebsregisters in Israel verknüpft. Basierend auf diesen Daten liegen verschiedene Studien zur Entstehung von Krebs im Kindesalter vor. Als Risikofaktor für Leukämien im Kindesalter identifiziert wurde insbesondere ein höheres Geburtsgewicht, für Krebs im Kindesalter das Vorliegen von kongenitalen Anomalien.

3.1.2.7 The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)

Wesentliches Ziel der MoBa-Studie ist die Identifikation von sozialen, genetischen, umwelt- und ernährungsbezogenen Risikofaktoren, die ursächlich zur Entstehung

von verschiedenen chronischen Erkrankungen im Kindesalter beitragen. Die Rekrutierung startete 1999, 2008 wurde die Rekrutierung mit >100.000 Mutter-Kind-Paaren sowie 72.000 Vätern abgeschlossen. Neben den umfassenden Daten aus den Befragungen (ab der 17. SSW) wurden Blut, Urin sowie insgesamt 19.000 Nabelschnurblutproben entnommen und für weitere Analysen eingelagert. Von besonderem Interesse ist es, Risikofaktoren (z.B. Infektionen, Ernährung, Chemikalien und Toxine, genetische Faktoren etc.) zu identifizieren, die ursächlich bei der Entstehung von verschiedenen Erkrankungen beteiligt sind. In der Kohorte traten bislang 106 Fälle von Krebs in der Kindheit auf, davon wurde bei 41 Kindern eine Leukämie diagnostiziert.

3.1.2.8 The Avon longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)

Wesentliches Ziel der englischen ALSPAC-Studie ist es, in einem lebenslaufbezogenen populationsbasierten Ansatz umwelt- und lebensstilbezogene sowie genetische Faktoren und Gen-Umwelt-Interaktionen zu identifizieren, die die Gesundheit und die Entwicklung des neugeborenen Kindes beeinflussen. Im Zeitraum zwischen 1990 bis 1992 wurden über 14.000 Mutter-Kind Paare und eine etwas geringere Zahl von Vätern eingeschlossen. Dabei liegt der Schwerpunkt auf der Ernährung und auf psychosozialen Faktoren (z.B. Wohnumfeld, Luftschadstoffe, häusliche Gewalt).

3.1.2.9 The National Children's Study (NCS)

Die US-amerikanische National Children's Study stellt eine der bisher größten internationalen Geburtskohorten dar, welche aus zwei miteinander verbundenen Studienphasen: (1) der Vanguard-Studie (Pilotphase) sowie (2) der Hauptstudie besteht. Die National Children's Vanguard-Studie wurde entwickelt, um die Machbarkeit in Bezug auf technische Methoden, Akzeptanz und Kosten einer solchen Geburtskohorte zu evaluieren. Die Hauptstudie soll etwa 100.000 Mutter-Kind-Paare einbeziehen. Die Vanguard-Studie wird unabhängig von der NCS-Studie parallel weiterlaufen, mit einem Follow-up bis zum 21. Lebensjahr

In einem umfassenden prospektiven Ansatz wird die NCS-Studie repräsentativ für die Bevölkerung in den USA umwelt- und lebensstilbezogene Faktoren sowie genetische Prädisposition und Gen-Umwelt-Interaktionen sowie kulturelle Einflüsse identifizieren und umfassend erforschen. Das geplante Follow-Up soll bis zum 21. Lebensjahr der pränatal eingeschlossenen Kinder andauern. Das von den NCS Wissenschaftlern propagierte Hauptziel der Studie ist es, die Gesundheit und das Wohlbefinden von Kindern zu verbessern und dazu beizutragen, Faktoren zu identifizieren, die ursächlich zur Krankheitsentstehung beitragen. Dazu werden neben einer ganzen Reihe von verschiedenen Bioproben der Mütter, der Kinder und deren Väter (siehe Tabelle 4) auch verschiedene Messungen (z.B. Luftschadstoffbelastung) durchgeführt und Proben aus der Umwelt (z.B. Leitungswasser, Bodenproben etc.) genommen

Folgende drei Rekrutierungsstrategien wurden erprobt und werden in der NCS-Studie angewandt:

- (1) *Provider-based-Recruitment-Strategy*: Hierbei werden Frauen über Gesundheitsdienstleister (z.B. Ärzte, Hebammen etc.) angesprochen und in einer ihnen vertrauten Umgebung über die Studie informiert und um Teilnahme gebeten.
- (2) *Enhanced-Household-based-Recruitment-Strategy*: Bei dieser Strategie werden potentielle Studienteilnehmerinnen an der Haustür angesprochen und über die Studie informiert und um Teilnahme gebeten. Zusätzlich wird in den Medien auf die Studie aufmerksam gemacht.
- (3) *Two-Tiered-Recruitment-Strategy* (High-Intensity/Low-Intensity): Potentielle Studienteilnehmerinnen werden über öffentliche Medien über die Studie aufgeklärt.

Nachfolgend werden weitere kleinere Geburtskohorten dargestellt, bei denen eine Nabelschnurblutentnahme erfolgte.

3.1.2.10 Aarhus birth cohort (ABC)

Ziel der der ABC-Studie ist die Erforschung von fetalen und schwangerschaftsbezogenen Faktoren, die Entwicklung einer umfassenden Datenbank (Aarhus Children's Biobank) für weitere Forschung im Rahmen der „fetal programming hypothesis“ sowie die Bestimmung von lebensstil- und umweltbezogene Expositionen während der Schwangerschaft.

3.1.2.11 Children's Health and the Environment in the Faroes (CHEF)

Die CHEF-Studie besteht aus 4 Kohorten mit unterschiedlichen Einschlussphasen. Wesentliches Ziel dieser Studie ist die Identifikation von prä- und postnatalen Expositionen gegenüber Methylquecksilber und Organochlorverbindungen in Bezug auf verschiedene Outcomeparameter wie neurologische Entwicklung, hormonelle Störungen sowie Immunprogrammierung. Darüber hinaus sollen adäquate chemische Analysemethoden entwickelt werden, die dazu beitragen, die Quantität von Schadstoffen in Bioproben zu bestimmen.

3.1.2.12 Polish Mother and Child Cohort (REPRO-PL)

Die REPRO_PL-Studie ist eine multizentrische Geburtskohorte in Polen, deren wesentliches Ziel die Evaluierung des Einflusses von verschiedenen umweltbezogenen Faktoren in kritischen Expositionsfenstern ist: während der Schwangerschaft, bei Geburt und während des weiteren Lebensverlaufs. Insbesondere von Interesse ist die Rolle von Schwermetallen, Kohlenwasserstoffen und Tabakrauchexposition in Bezug auf die Entstehung von intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR), Frühgeburtlichkeit, Erkrankungen des Respirationstraktes, allergischen Erkrankungen, psychischer Gesundheit und körperlicher Entwicklung. Es wird eine Studienpopulation von 1.800 Mutter-Kind-

Paaren erwartet. Ergebnisse dieser Studie werden in den kommenden Jahren publiziert.

3.1.2.13 Mother Child Cohort in Crete (RHEA)

Wesentliches Ziel der RHEA-Studie stellt die Evaluierung von Expositionen (ernährungs- und umweltbezogene, biologische sowie psychosoziale Risikofaktoren) während der Schwangerschaft und in der frühen Kindheit sowie von Gen-Umwelt-Interaktionen dar. Erforscht werden insbesondere ernährungs- und umweltbezogene toxische Substanzen, die möglicherweise ursächlich zur Entstehung von Krebs im Kindesalter beitragen könnten. Eingeschlossen wurden ca. 1.600 Mutter-Kind-Paare.

3.1.2.14 Survey of Neonates in Pomerania (SNiP)

Die SNiP-Studie stellt eine populationsbasierte Geburtskohorte zur Erhebung von Mortalitäts- und Morbiditätsrisiken bei Neugeborenen in Deutschland dar. Im Zeitraum März 2003 und November 2008 wurden fast alle Geburten (N=>7.000) in der Region Ostvorpommern (Geburtenzahl etwa 1.300/a) erfasst. SNiP zielt auf die Erforschung der gesundheitlichen Lage von Neugeborenen und ihren Familien sowie von genetischen Prädispositionen ab. Ebenso sollen Gen-Umwelt-Interaktionen und deren Einfluss auf die Gesundheit der Neugeborenen beforscht werden. Die Teilnehmerquote betrug 75%. Seit dem 01.12.2008 wurde die Rekrutierung jedoch eingestellt, da nicht genügend finanzielle Mittel zur Verfügung standen. Auf Basis der bereits erhobenen Daten und Bioproben wurden und werden jedoch verschiedene Studien durchgeführt.

Wesentliche Charakteristika der Geburtskohorten, die dem I4C angehören sowie Geburtskohorten, bei denen eine Nabelschnurblutentnahme erfolgte sind in Tabelle 3 dargestellt. Daten zu Zielen, Bioproben sowie Follow-Up sind in Tabelle 4 zu finden. Tabelle 5 gibt die genutzten Referenzen und identifizierten Webseiten wieder.

Tabelle 3: Geburtskohorten bei denen eine Nabelschnurblutentnahme erfolgt(e): Wesentliche Charakteristika

Akronym	Name	Region (Land)	Response	Einschluss- phase	Rekrutierungs- zeitraum	N Kinder	N Mütter	N Väter
ALSPAC (I4C)	The Avon Longitudinal Study of Parents and Children	Bristol (UK)	85%	1990-1992	pränatal	14.062	14.541	9.957
BiB (I4C)	Born in Bradford	Bradford (UK)	80% (Alter: 5 Jahre) 50% (Väter)	2007-2010	Pränatal	13.000	13.000	3.000
CPP (I4C) ³	Collaborative Perinatal Project	USA	88% (Alter: 1 Jahr) 75% (Alter: 4 Jahre) 79% (Alter: 7 Jahre)	1959-1965	Pränatal	58.000	60.000	-
DNBC (I4C)	Danish National Birth Cohort	Odense (Dänemark)	75% (18 Monate nach Geburt)	1996-2002	Pränatal	96.986	100.418	-
INMA (I4C)	Environment and Childhood	Spanien: Granada, Menorca, Ribera d'Ebre (INMA old) Asturien, Gipuzkoa,	k.A.	1997-2002 (INMA old) 2004-2008 (INMA new)	Pränatal	1.252 2.621	1.245 2.775	770+? 2.604

³ CPP: Die Darstellung dieser Studie beschränkt sich auf die tabellarische Übersicht.

		Sabadell, Valencia (INMA new)						
BDSS- China (I4C)	Birth Defects Surveillance System for the Collaborative Project China	China	85% der Fälle sind fotografisch dokumentiert, >97% vollständige Beschreibung des Falles	1993-1995	präkonzeptionell pränatal	247.831	250.000	-
CFCS (I4C)	China Children and Families Cohort Study	China	k.A.	2006-2009	präkonzeptionell pränatal	300.000 erwartet	300.000 erwartet	300.000 ⁴ erwartet
MoBa (I4C)	The Norwegian Mother and Child Cohort Study	Norwegen	75%	1999-2008	Pränatal	107.400	107.400	72.000
NCS (I4C)	The National Children's Study	43 Staaten (USA)	64% (Pilotphase)	2008-2012	präkonzeptionell pränatal	100.000 erwartet	100.000 erwartet	?
ELFE (I4C)	Etude longitudinale française depuis l'enfance	Frankreich	55% (geschätzt nach Pilotphase)	2011-2012	bei Geburt	20.000 erwartet	20.000 erwartet	20.000 erwartet
THIS (I4C)	Tasmanian Infant Health Survey	Australien	78-83% (Alter: 7 Jahre)	1988-1995	postnatal (4 Tage) ⁵	10.627	-	-
ABC	Aarhus Birth Cohort	Aarhus	k.A.	1990-ongoing	pränatal	93.000	93.000	-

⁴ CFCS wird außerdem Großeltern rekrutieren.

⁵ THIS: Ausnahme: Kinder wurden postnatal im Alter von 4 Tagen rekrutiert.

(Dänemark)					bei Geburt	erwartet	erwartet	
CHEF	Children's Health and the Environment in the Faroes Cohorts	Färöer-Inseln	k.A.	Besteht aus 4 Kohorten Faroes I - V I: 1986-1987 II: 1994-1995 III: 1997-2000 V: 2007-2009	Pränatal	Faroes I: 1.022 Faroes II: 182 Faroes III: 656 Faroes V: 491 (ongoing)	Faroes I: 1.022 Faroes II: 182 Faroes III: 656 Faroes V: 491 (ongoing)	V: 250
Czech	Czech Republic Early Childhood Health	Teplice, Prachatice (Tschechische Republik)	k.A.	1994-1999	bei Geburt	4.883	6.866	-
EDEN	Étude des Déterminants pré et postnatals du développement et de la santé de l'Enfant	Nancy, Poitiers (Frankreich)	55%	2003-2006	Pränatal	1.873	2.002	1.850
FLEHS	Flemish Environment and Health Survey	Flanders (Belgien)	20%	2002-2004	bei Geburt	1.196	1.200	-
Generation R Study	Generation R Study	Rotterdam (Niederlande)	61%	2002-2006	pränatal bei Geburt	9.778	9.778	6.748
Generation XXI	Generation XXI	Porto (Portugal)	k.A.	2005-2006	pränatal bei Geburt	8.654	8.493	4.351

LISAplus	Influence of life-style factors on the development of the immune system and allergies in East and West Germany Plus the influence of traffic emissions and genetics	München, Wesel, Leipzig, Bad Honnef (Deutschland)	55%	1997-1998	bei Geburt	3.097	?	-
MAS	Multizentrische Allergie Studie	Berlin, Düsseldorf, Freiburg, Mainz, München (Deutschland)	73% (Alter: 6 Jahre)	1990	bei Geburt	1.314	1.314	1.250
PCB Cohort	Early Childhood Development and PCB exposures in Slovakia	Großmichel, Stropkau, Svidnik (Slowakei)	k.A.	2001-2003	bei Geburt	1.134	1.134	1.134
PÉLAGIE	Endocrine disrupters: longitudinal study on pregnancy abnormalities, infertility, and childhood	Brittany (Frankreich)	80 %	2002-2006	Pränatal	3.460	3.421	3.421
REPRO_PL	Polish Mother and Child Cohort	Lodsch, Breslau, Lask, Kielce, Kattowiz, Liegnitz, Lublin, Stettin, Piekary Slaskie, (Polen)	k.A.	2007-2011	Pränatal	1.800 erwartet	1.800 erwartet	-
RHEA	Mother Child Cohort in Crete	Heraklion (Griechenland)	k.A.	2007-2008	Pränatal	1.500	1.606	1.376

MAAS	The National Asthma Campaign Manchester Asthma and Allergy Study	Manchester (UK)	91,7% (Alter 3 Jahre)	1995-1997	Pränatal	1.211	1.211	-
SNiP (I4C geplant)	Survey of Neonates in Pomerania	Greifswald, Wolgast (Deutschland)	75%	2003-2008 Seit 1.12.2008 keine Rekrutierung mehr	bei Geburt	7.100	7.000	-

Tabelle 4: Geburtskohorten, bei denen eine Nabelschnurblutentnahme erfolgt(e): Ziele, Bioproben und Follow-up

Akronym	Ziele	Art entnommener Bioproben			Follow-up	Anzahl und Art der Befragungen	Datenerhebung
		Mutter	Kind	Vater			
ALSPAC (I4C)	Identifikation von umwelt-, lebensstilbezogenen sowie genetischen Faktoren und Gen-Umwelt-Interaktionen mittels eines lebenslaufbezogenen Ansatzes, die die Gesundheit und die Entwicklung des Neugeborenen Kindes beeinflussen. Dabei lag der Schwerpunkt ebenso auf der Ernährung, wie auch auf psychosozialen Faktoren (z.B. Wohnumfeld, Luftschadstoffe, häusliche Gewalt).	Blut Urin Plazenta Haare Fußnägel	Nabelschnurblut u. -gewebe Blut Urin Speichel Mekonium Milchzähne Haare Fußnägel	Haare Fußnägel	pränatal – uneingeschränkt (mindestens bis zum Alter von 15 Jahren)	Selbstaussfüller Face-to-face Interviews (Subgruppe) Klinik für Tests, Blutentnahme etc. Postnatal: 4,8,12 Monate, danach halbjährlich bis 5 Jahre ab 7 Jahre jährlich N=unbekannt	Soziodemographie Morbidität Lebensstil- und umweltbezogene Faktoren Ernährung Psychosoziale Faktoren Stillen Körperliche Aktivität Wohnumfeld
BiB (I4C)	Bestimmung von Unterschieden im fetalen Wachstum und dem Geburtsgewicht sowie Ermittlung von Inzidenz, Ursachen und prädiktiven Faktoren für nachteilige Geburtsoutcomes und kongenitalen Fehlbildungen	Blut Urin	Nabelschnurblut Blut Speichel	Speichel	pränatal – uneingeschränkt	Interviews Selbstaussfüller Untersuchungen Pränatal: 28 SSW Postnatal:	Routinedaten (eClipse) Soziodemographie Psychische Gesundheit Morbidität Wohnsituation Chemikalien und Toxine

	in einer multiethnischen Population					Geburt 6-9 Monate 12-15 Monate 18-21 Monate 11-15 Monate 23-27 Monate N=7	Tabak-, Alkohol-, Drogenkonsum Ernährung Wasserkonsum Umweltbezogene Faktoren Lebensstilbezogene Faktoren
CPP (I4C)	Lebenslaufbezogener Ansatz um den Zusammenhang von verschiedenen biologischen Risikofaktoren während der Schwangerschaft und bei der Geburt und bezogen auf Geburts-outcomes zu untersuchen.	Blut Plazenta	Nabelschnurblut	-	pränatal – 8 Jahre	Klinik: Untersuchungen Tests/ Untersuchungen postnatal: Geburt 4, 8 und 12 Monate 3, 4, 7 und 8 Jahre Fragebogen für Pädiater jährlich N=unbekannt	Routinedaten Morbidity Soziodemographie Schwangerenversorgung Lebensstilbezogene Faktoren Medikamenteneinnahme Alkohol- und Drogenkonsum Psychische Gesundheit Kognitive Entwicklung
DNBC (I4C)	Erforschung von fetalen und schwangerschaftsbezogenen Faktoren sowie Expositionen in der frühen Kindheit, welche zu kurz- oder langfristigen intrauterinen bzw.	Blut	Nabelschnurblut Blut	-	pränatal – uneingeschränkt (mindestens bis zum Alter von 20 Jahren)	Tests/ Untersuchungen CAPI Selbstaussfüller	Soziodemographie Lebensstil- und umweltbezogene Faktoren Körperliche Aktivität Ernährung

	frühkindlichen Konsequenzen führen.					Food-Frequency- Questionnaire Pränatal: 12 und 13 SSW 25-26 SSW Postnatal: 6 und 18 Monate 7 Jahre	Morbidität Schwangerenversorgung
INMA (I4C)	Erforschung von Langzeitauswirkungen von umweltbezogenen Risikofaktoren in der Luft, im Wasser und der Nahrung während der Schwangerschaft sowie in der frühen Kindheit und ihre Auswirkungen auf das Wachstum und die Entwicklung des Kindes.	Blut Muttermilch Plazenta Nägel Speichel	Nabelschnur- blut Urin Haare Nägel Speichel	Blut Spei- chel	pränatal – 18 Jahre (mindestens bis zum Alter von 4 Jahren)	Tests/ Untersuchungen Face-to-face Interviews Selbstaussfüller Food-Frequency- Questionnaire Pränatal: 12, 20, 32 SSW Postnatal: Geburt 1 und 4 Jahre	Soziodemographie Körperliche und psychische/ kognitive Entwicklung Morbidität Intrauterine Entwicklung und Wachstum Lebensstil- und umweltbezogene Faktoren Chemikalien und Toxine Luftschadstoffe Ernährung Gen-Umwelt-Interaktionen Ultraschall
BDSS- China (I4C)	Evaluierung der Effektivität der Einnahme von Folsäurepräparaten auf das Vermeiden von	k.A.	k.A.	k.A.	pränatal/ präkonzeptio- nell – mindestens bis	Untersuchungen zu Hause/ bei Geburt	Routinedaten Fotodokumentation der Fälle

	Neuralrohrdefekten und weiteren Geburtsfehlern in vier Provinzen Chinas (Hebei, Shanxi, Jiangsu, Zhejiang).				zum Alter von 10-12 Jahren		Morbidität
CFCS (I4C)	Geburtskohorte, die der BDSS-China-Studie folgt (Hebei, Shanxi, Jiangsu, Zhejiang).	k.A.	k.A.	k.A.	Präkonzeptionell – 21 Jahre	k.A.	Soziodemographie Morbidität Ernährung Folsäureeinnahme Körperliche Aktivität Luft-, Wasserschadstoffe Pestizide
MoBa (I4C)	Identifikation von sozialen, genetischen, umwelt- und ernährungsbezogenen Faktoren, die ursächlich zur Krankheitsentstehung im Kindesalter beitragen	Blut Urin	Nabelschnurblut Blut	Blut	pränatal – uneingeschränkt (mindestens bis zum Alter von 7 Jahren)	Untersuchungen/ Tests Selbstaussfüller Food-Frequency-Questionnaire Pränatal: 13-17. SSW 22 und 30 SSW Postnatal: 6 Monate; 18 Monate; 3 Jahre; 6 Jahre (+Fragebogen Vater pränatal)	Soziodemographie Morbidität der Mutter, des Kindes und des Vaters Umwelt-, lebensstilbezogene Faktoren Ernährung Wohnumfeld Psychische Gesundheit Kindliche Entwicklung

N=unbekannt

NCS (I4C)	Umfassende Erforschung und Untersuchung von umweltbedingten Risikofaktoren und Gen-Umwelt-Interaktionen sowie individueller Prädisposition für kindliche Erkrankungen	Blut Muttermilch Urin Vaginalabstrich Plazenta Speichel Haare Nägel	Nabelschnurblut u. -gewebe Blut Speichel Mekonium Haare Nägel Urin	Blut Urin Haare Speichel	Präkonzeptionell /pränatal - 21 Jahre	Face-to-face Interview und CATI für potentielle Teilnehmerinnen Kontakt über Klinik: im 2. und 3. Trimester, bei Geburt, 3, 5 12 und 20 Jahre Interview zu Hause: 1. Trimester, 6 und 12 Monate, 8 und 16 Jahre (zusätzlich weitere Kontakte über Telefon, Internet)	Wohnumfeld Chemikalien und Toxine Genetische Faktoren Umweltbezogene Faktoren Ernährung Psychosoziale Faktoren Schwangerschaftsoutcomes Morbidität
ELFE (I4C)	Erforschung der Interaktion verschiedener Faktoren während des gesamten Lebens bis ins Erwachsenenalter, Abschätzung der Auswirkungen auf die Gesundheit im späteren Lebensverlauf .	Blut Urin Muttermilch Haare Plazenta	Nabelschnurblut u. -gewebe Mekonium Urin Haare Speichel	-	Geburt – 20 Jahre	Face-to-face Interviews: bei Geburt, 6 Wochen, 2, 5, 12 Monate, 1, 3, 6 Jahre Telefoninterviews :	Soziodemographie Wohnumfeld Ernährung Chemikalien und Toxine Morbidität Infektionen

						1 und 2, 8, 10 Jahre Med. Untersuchungen: 3, 6 und 11, 14 Jahre	Umwelt- und lebensstilbezogene Faktoren
TIHS (I4C)	Erforschung des plötzlichen Kindstods (SIDS), Inzidenz und Ursachen in Tasmanien, Australien	-	-	-	Geburt/ postnatal – mind. 17 Jahre	Face-to-face Interview Klinik (4 Tage alt) Face-to-face Interview zu Hause (5 Wochen alt) Telefoninterview (10 Wochen alt) Tests/ Untersuchungen	Soziodemographie Ernährung Chemikalien und Toxine Folsäureeinnahme Alkoholkonsum Tabakkonsum Perinatale Gesundheit Kognitive Entwicklung Psychische Gesundheit Morbidity Umwelt- und lebensstilbezogene Faktoren
ABC	Erforschung von fetalen und schwangerschaftsbezogenen Faktoren sowie Entwicklung einer umfassenden Datenbank (Aarhus Children's Biobank) für weitere Forschung im Rahmen der „fetal	Blut	Nabelschnur- blut	Blut	Geburt – Uneinge- schränkt	Selbstaufüller 16., 30 SSW Bei Geburt	Soziodemografie Morbidity Geburtsoutcomes Kaffee,- Alkohol-, Tabakkonsum Familienstand

	programming hypothesis". Bestimmung von Lebensstilfaktoren und umweltbezogenen Expositionen während der Schwangerschaft.						
CHEF	Prä- und postnatale Exposition gegenüber Methylquecksilber und Organochlorverbindungen in Bezug auf Neurol. Entwicklung, hormonelle Störungen sowie Immunprogrammierung	Blut Haare Muttermilch Urin	Nabelschnur- blut u. -gewebe Blut Haare	Urin Haare Sper- ma	pränatal – uneingeschränkt	Pränatal: 1./2. Trimester Postnatal: Bei Geburt 7-18 Monate 18-60 Monate 5-10 Jahre >10 Jahre	Soziodemografie Schwangerschaftsverlauf Ernährung Körperliche Aktivität Morbidity Alkohol-, Tabakkonsum
Czech	Erforschung von Expositionen gegenüber PM10 sowie verschiedenen Kohlenwasserstoffen, intrauterine Wachstumsstörung (IUGR), geringes Geburtsgewicht (LBW)	Blut Plazenta	Nabelschnur- blut Urin	-	Geburt – 10 Jahre	Bei Geburt 18-60 Monate 5-10 Jahre N=3	Soziodemographie Morbidity Lebensstil- und umweltbezogenen Faktoren Ernährung Luftschadstoffe Chemikalien und Toxine
EDEN	Erforschung von prä- und postnatalen Determinanten	Blut Urin	Nabelschnur- blut	Blut	pränatal – 8 Jahre	Food-Frequency- Questionnaire	Routinedaten Soziodemographie

	der kindlichen Gesundheit und Entwicklung.	Speichel Haare Muttermilch Plazenta	Mekonium Haare Blut Urin			Untersuchungen/ Tests: 20-24 SSW 30-34 SSW Hausbesuche: 24-28 SSW Bei/ kurz nach Geburt	Morbidität Körperliche Aktivität Ernährung präkonzeptionell/ pränatal, insbesondere Meeresfrüchte-Konsum
FLEHS	Erforschung der Wirkung von Umweltschadstoffen auf die Gesundheit von Kindern	Speichel	Nabelschnurblut Urin Stuhl	-	pränatal – 8 Jahre	Selbstaufüller Food-Frequency- Questionnaire 1./2./3. Trimester	Soziodemographie Morbidität Chemikalien und Toxine Lebensstil- und umweltbezogene Faktoren Tabak-/ Alkoholkonsum Medikamentenein-nahme Konsum von lokal produzierten Lebensmitteln Berufliche Belastung Luftschadstoffe Wohn- und Lebensumfeld Hobbies Persönliche Meinung über lokale Umweltverschmutzung und Gesundheitsrisiken

Generation R Study	Erforschung bestimmter früher umweltbedingter und genetischer Einflüsse auf das fetale Wachstum, die Entwicklung der Kindergesundheit bis hin zum jungen Erwachsenenalter.	Blut Urin	Nabelschnurblut Speichel Urin Blut	Blut	pränatal – junges Erwachsenenalter	Untersuchungen/ Tests Selbstaussfüller Pränatal: <18.SSW 18-25. SSW >24.SSW Postnatal: 2, 6, 12, 18, 24, 36, 48 Monate	Soziodemographie Wohn- und Lebensumfeld Ernährung Morbidity Familienanamnese Drogen- Alkohol- und Tabakkonsum Lebensstil- und umweltbezogene Faktoren
Generation XXI	Erforschung der kindlichen Entwicklung und Gesundheit, insbesondere Identifikation von Determinanten und Unterschieden des intrauterinen und frühkindlichen Wachstums und der Körperzusammensetzung in Bezug auf Adipositas und weitere gesundheitliche Outcomes im späteren Lebensverlauf.	Blut Fettgewebe	Nabelschnurblut Blut	Blut	Geburt – k.A.	Food-Frequency- Questionnaire Face-to-face Interviews: Pränatal: 1./2./3. Trimester Postnatal: Bei Geburt 0-6 Monate 7-18 Monate	Soziodemografie Lebensstil- und umweltbezogene Faktoren Gesundheitsanamnese pränatal Einnahme von Vitamin/ Ernährung pränatal
LISAplus	Erforschung des Einflusses von Lebensstilfaktoren, Umwelteinflüssen und gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen auf die	-	Nabelschnurblut Blut	-	Geburt – Uneingeschränkt	pränatal 1./2./3. Trimester Postnatal:	Soziodemographie Familienanamnese Morbidity

	Entwicklung des Immunsystems sowie das Auftreten von allergischen Erkrankungen bei Kindern.					Bei Geburt 0-6 Monate 7-18 Monate 18-60 Monate 5-10 Jahre Weitere geplant	Tabakrauchexposition Lebensstil- und umweltbezogene Faktoren
MAS	Erforschung von Risikofaktoren und Prädiktoren für Asthma und allergische Erkrankungen sowie Beschreibung deren natürlichen Verlaufs und Symptomen.	Blut	Nabelschnurblut Blut Urin	Blut	pränatal – uneingeschränkt	Face-to-face Interviews Untersuchungen/ Tests Selbstaussfüller 1., 3., 6., 12., 18., 24. Monat und dann jährlich	Soziodemographie Lebensstil- und umweltbezogene Faktoren Ernährung Kindliche Entwicklung Wohnumfeld Psychische Gesundheit Atopische Erkrankungen
PCB cohort	Erforschung der Exposition gegenüber polychlorierten Biphenylen (PCB), Entwicklung des Immunsystems und des frühkindlichen Wachstums.	Blut Muttermilch	Nabelschnurblut Blut Urin	-	Geburt – k.A.	Face-to-face Interview bei Geburt 0-6 Monate 7-18 Monate 18-60 Monate Geplant: 5-10 Jahre	Routinedaten zur Geburt Mutterpass Soziodemographie Morbidity Schwangerschaft Chemikalien und Toxine Wohn- und Lebensverhältnisse

PÉLAGIE	Untersuchung des Zusammenhangs von umweltbezogenen Risikofaktoren und Schwangerschafts-outcomes, Gesundheit von Kindern; Gen-Umwelt-Interaktionen	Urin Haare Plazenta	Nabelschnur-blut Speichel Urin	-	pränatal – uneinge-schränkt	1/ 19.SSW	Soziodemographie Familienanamnese Umwelt- und lebensstilbezogene Faktoren Chemikalien und Toxine
REPRO_P L	Evaluierung des Einflusses von verschiedenen umweltbezogenen Faktoren während der Schwangerschaft und während des weiteren Lebensverlaufs. Insbesondere die Rolle von Schwermetallen, Kohlenwasserstoffen und Tabakrauchexposition in Bezug auf verschiedene gesundheitliche Outcomes.	Blut Speichel Urin Haare Muttermilch	Nabelschnur-blut Blut Urin	-	pränatal – 2 Jahre	Face-to-face-Interviews in Untersuchungseinheit: Pränatal: 1./2./3. Trimester Postnatal: 12. und 24. Monat	Routinedaten Soziodemographie Lebens- und umweltbezogene Faktoren Chemikalien und Toxine Kindliche Entwicklung Ernährung Tabakrauchexposition Soziale Kontakte der Kinder
RHEA	Evaluierung der Auswirkung von ernährungsbezogenen, biologischen und umweltbezogenen sowie psychosozialen Faktoren während der Schwangerschaft und der	Blut Urin	Nabelschnur-blut Urin Haare	Blut Sperma	pränatal – 16 Jahre	CAPI Pränatal: 1./2.3. Trimester (Erstkontakt: 12 SSW)	Sozioökonomischer Status Körperliche Aktivität Ernährung (Kind) Morbidität

	frühen Kindheit. Erforschung dieser Faktoren in Bezug auf eine Assoziation mit der intrauterinen Entwicklung und gesundheitlichen Outcomes im späteren Lebensverlauf und im Erwachsenenalter sowie genetische Prädisposition und Gen-Umwelt-Interaktionen.					Postnatal: Bei Geburt 0-6 Monate Weitere geplant	Tabakkonsum/ und -exposition
MAAS	Bestimmung von Auswirkungen verschiedener Einflussfaktoren (z.B. Infektionen, Stillen, Kontakt mit bestimmten viralen und parasitären Erregern während der Schwangerschaft und in der frühen Kindheit, Ernährung während der Schwangerschaft) auf die Allergieentstehung	k.A.	unbekannt	k.A.	pränatal – 5 Jahre	Untersuchungen/ Tests Selbstaufüller Pränatal 1 und 3 Jahre	Soziodemographie Lebensstil- und umweltbezogene Faktoren Allergische Erkrankungen Wohn- und Lebensumfeld Gesundheitsanamnese
SNiP (I4C geplant)	Erforschung der gesundheitlichen Lage von Neugeborenen und ihrer Familien sowie Ursachen für genetische Prädisposition. Bestimmung von Gen-Umwelt-Interaktionen und	Wangenschleim -hautabstrich Plazenta	Nabelschnurblut Blut	-	Geburt – mindestens 6 Jahre	Face-to-face Interviews Telefonische Interviews Selbstaufüller	Soziodemographie Morbidity Routinedaten Versorgung Klinikakten Medikamenteneinnahme

deren Einfluss auf die
Gesundheit der
Neugeborenen.

Postnatal:
Bei/ kurz nach
Geburt
2 Wochen

Infektionen während der
Schwangerschaft
Routinedaten
Mutterpass

Tabelle 5: Referenzen und identifizierte Webseiten der Geburtskohorten

Akronym	Referenz(en)	Website (Stand: März 2012)
Mit Nabelschnurblutentnahme		
ALSPAC (I4C)	Golding et al. 2001 Golding et al. 2004	www.bristol.ac.uk/alspac/
BiB	Raynor et al. 2008	www.borninbradford.nhs.uk/
CPP (I4C)	Klebanoff et al. 2009 Hardy 2003	-
DNBC (I4C)	Olsen et al. 2001 Olsen et al. 2005 Greene et al. 2011	www.ssi.dk/Forskning/Epidemiologi/BSMB/
INMA (I4C)	Ribas-Fitó 2006 Guxens et al. 2011	www.proyectoinma.org/en_index.html
BDSS- China (I4C)	Li et al 2003	-
CCFC (I4C)	Not yet published?	-
MoBa (I4C)	Magnus et al. 2006 Ronningen et al. 2006	www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5565:0:15,1216:1:0:0:::0:0
NCS (I4C)	Branum et al. 2003 Landrigan et al. 2006 Lakes et al. 2012 Hirschfeld et al. 2011	www.nationalchildrensstudy.gov/Pages/default.aspx
ELFE (I4C)	Vandentorren et al. 2009	www.elfe-france.fr/
TIHS (I4C)	Dwyer et al. 1991	-
ABC	Wisborg et al. 2001 Verstergaard et al. 2005	fetotox.au.dk/the-fetotox-birth-cohorts/aarhus-birth-cohort-biobank-abcb/ (Biobank)
CHEF	Grandjean et al. 1992	www.chef-project.dk/

	Grandjean et al. 1997	
	Grandjean et al. 2005	
Czech	Dejmek et al. 2000	-
EDEN	Drouillet et al. 2009	eden.vjf.inserm.fr/
FLEHS	Koppen et al. 2009	www.milieu-en-gezondheid.be
Generation R Study	Jaddoe et al. 2006 Jaddoe et al. 2007	www.generationr.nl
Generation XXI	Pinto et al. 2008	www.geracaoxxi.com.pt
LISAplus	Heinrich et al. 2002	www.helmholtz-muenchen.de/epi/arbeitsgruppen/umweltepidemiologie/projects-projekte/lisa-plus/index.html
MAS	Bergmann et al. 1994	www.mas-studie.de/
PCB cohort	Sonneborn et al. 2008	-
PÉLAGIE	Chevrier et al. 2011	-
REPRO_PL	Polanska et al. 2009	www.repropl.com/
RHEA	Vardavas et al. 2010	rhea.med.uoc.gr/
MAAS	Custovic et al. 2002	-
SNiP	Beyersdorff et al. 2008 Ebner et al. 2010	www.uni-greifswald.de/~neo_cm/
Ohne Nabelschnurblutentnahme		
ABCD	Van Eijsden et al. 2010	www.abcd-study.nl/
BAMSE	Kull et al. 2002	www.folkhalsoguiden.se/Projekt.aspx?id=1005
GINIplus	Zirngibl et al. 2002	www.helmholtz-muenchen.de/epi/arbeitsgruppen/umweltepidemiologie/projects-projekte/gini-plus/index.html
INUENDO	Toft et al. 2005	www.inuendo.dk/
JPS (I4C)	Harlap et al. 2007	-

KANC	Grazuleviciene et al. 2009	aplinkotyra.vdu.lt/index.php?page=kaunas-cohort-study-2007-2009-years
KOALA	Kummeling et al. 2005	www.koala-study.nl/
LRC	Kuehni et al. 2007	www.leicestercohorts.org/
NINFEA (I4C geplant)	Richiardi et al. 2007	www.progettoninfea.it/
PARIS	Clarisse et al. 2007	-
PRIDE	Not yet published	www.pridestudy.nl/

3.1.3 Literatur – International laufende und geplante Geburtskohorten

Bergmann RL, Bergmann KE, Lau-Schadensdorf S, Luck W, Dannemann A, Bauer CP, Dorsch W, Forster J, Schmidt E, Schulz J, Wahn U. (1994) Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90). *Pediatr Allergy Immunol* 5 (Suppl 1): 19-25

Beyersdorff A, Hoffmann W, Lingnau ML, Ebner A, Fusch C, Haas JP (2008) Survey of Neonates in Pomerania (SniP): a population based analysis of the mothers' quality of life after delivery with special relations to their social integration. *Int J Public Health* 53(2):87-95

Branum AM, Collman GW, Correa A, Keim SA, Kessel W, Kimmel CA, Klebanoff MA, Longnecker MP, Mendola P, Rigas M, Selevan SG, Scheidt PC, Schoendorf K, Smith-Khuri E, Yeargin-Allsopp M (2003) The National Children's Study of environmental effects on child health and development. *Environ Health Perspect.* 111(4):642-6.

Brown RC, Dwyer T, Kasten C, Linet M, Krotoski D, Scheidt P, Li Z, Olsen J (2007) Cohort Profile: The International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C) *Int J Epidemiol.* 26: 724-730

Chevrier C, Limon G, Monfort C, Rouget F, Garlantezec R, Petit C, Durand G, Cordier S (2011) Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the PELAGIE birth cohort. *Environ Health Perspect* 119:1034-1041

Clarisse B, Nikasinovic L, Poinsard R, Just J, Momas I. (2007) The Paris prospective birth cohort study: which design and who participates? *Eur J Epidemiol.* 22(3):203-10

Custovic A, Simpson BM, Murray CS, Lowe L, Woodcock A (2002) The National Asthma Campaign Manchester Asthma and Allergy Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 13 Suppl 15:32-7

Drouillet P, Kaminski M, De Lauzon-Guillain B, Forhan A, Ducimetière P, Schweitzer M, Magnin G, Goua V, Thiébauges O, Charles MA. (2009) Association between maternal seafood consumption before pregnancy and fetal growth: evidence for an association in

overweight women. The EDEN mother-child cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 23(1):76-86.

Dwyer T, Ponsonby ALB, Newman NM, Gibbons LE (1991) Prospective cohort study of prone sleeping position and sudden infant death syndrome. *Lancet* 337 (8752): 1244–1247

Ebner A, Thyrian JR, Lange A, Lingnau ML, Scheler-Hofmann M, Rosskopf D, Zygmunt M, Haas JP, Hoffmann W, Fusch C (2010) Survey of Neonates in Pomerania (SNiP): a population-based birth study--objectives, design and population coverage. *Paediatr Perinat Epidemiol* 24:190-199

Golding J et al. (2004) The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)--study design and collaborative opportunities. *Eur J Endocrinol.* 151 Suppl 3:U119-23

Golding J, Pembrey M, Jones R et al. (2001) ALSPAC--the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. I. Study methodology. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 15(1):74-87

Grandjean P, Budtz-Jorgensen E, Jorgensen PJ, Weihe P (2005) Umbilical cord mercury concentration as biomarker of prenatal exposure to methylmercury. *Environ Health Perspect* 113:905-908

Grandjean P, Weihe P, Jorgensen PJ, Clarkson T, Cernichiari E, Videro T. (1992) Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead. *Arch Environ Health* 47:185–195

Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, et al. (1997) Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 19:417–428

Grazuleviciene R, Danileviciute A, Nadisauskiene R, Vencloviene J (2009) Maternal Smoking, GSTM1 and GSTT1 Polymorphism and Susceptibility to Adverse Pregnancy Outcomes *Int J Environ Res Public Health.* 6(3): 1282–1297

Greene N, Greenland S, Olsen J, Nohr EA (2011) Estimating bias from loss to follow-up in the Danish National Birth Cohort. *Epidemiology* 22(6):815-22

Guxens M, Ballester F, Espada M, Fernández MF, Grimalt JO, Ibarluzea J, Olea N, Rebagliato M, Tardón A, Torrent M, Vioque J, Vrijheid M, Sunyer J (2011) Cohort Profile: The INMA—INfancia y Medio Ambiente (Environment and Childhood) Project. *International J of Epidemiol.* 41 (1): 1–11

Hardy JB (2003) The Collaborative Perinatal Project: lessons and legacy. *Ann Epidemiol.* 13(5):303-11

Harlap S, Davies AM, Deutsch L, Calderon-Margalit R, Manor O, Paltiel O, Tiram E, Yanetz R, Perrin MC, Terry MB, Malaspina D, Friedlander Y (2007) The Jerusalem Perinatal Study cohort, 1964-2005: methods and a review of the main results. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 21(3):256-73

Heinrich J, Bolte G, Holscher B, Douwes J, Lehmann I, Fahlbusch B, Bischof W, Weiss M, Borte M, Wichmann HE (2002) Allergens and endotoxin on mothers' mattresses and total immunoglobulin E in cord blood of neonates. *Eur Respir J* 20:617-623

Hirschfeld S, Songco D, Barnett MCE, Kramer S, Guttmacher AE (2011) National children's study: Status in 2010. *Mt Sinai J Med.* 78(1): 119–125

J Dejmek, I Solanský, I Benes, J Leníček, and R J Srám (2000) The impact of polycyclic aromatic hydrocarbons and fine particles on pregnancy outcome. *Environ Health Perspect.* 108(12): 1159–1164

Jaddoe VW, Bakker R, van Duijn CM, van der Heijden AJ, Lindemans J, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, Tiemeier H, Uitterlinden AG, Verhulst FC, Hofman A (2007) The Generation R Study Biobank: a resource for epidemiological studies in children and their parents. *Eur J Epidemiol* 22:917-923

Jaddoe VW, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, Tiemeier H, Verhulst FC, Witteman JC, Hofman A. (2006) The Generation R Study: Design and cohort profile. *Eur J Epidemiol.* 21(6):475-84

Kimmel CA, Collman GW, Fields N, Eskenazi B. (2005) Lessons learned for the National Children's Study from the National Institute of Environmental Health Sciences/U.S. Environmental Protection Agency Centers for Children's Environmental Health and Disease Prevention Research. *Environ Health Perspect* 113(10):1414-8

Klebanoff MA (2009) The collaborative perinatal project: a 50 year retrospective. *Paediatr Perinat Epidemiol* 23(1): 2–8

Koppen G, den HE, Nelen V, van de Mierop E, Bruckers L, Bilau M, Keune H, van LN, Covaci A, Van De Weghe H, Schroyen C, Desager K, Stalpaert M, Baeyens W, Schoeters G (2009) Organochlorine and heavy metals in newborns: results from the Flemish Environment and Health Survey (FLEHS 2002-2006). *Environ Int* 35:1015-1022

Kuehni CE, Brooke AM, Strippoli MP, Spycher BD, Davis A, Silverman M (2007) Cohort profile: the Leicester respiratory cohorts. *Int J Epidemiol.* 36(5):977-85

Kummeling I, Thijs C, Penders J, Snijders BE, Stelma F, Reimerink J, Koopmans M, Dagnelie PC, Huber M, Jansen MC, de Bie R, van den Brandt PA. (2005) Etiology of atopy in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 16(8):679-84

Lakes KD, Vaughan E, Jones M, Burke W, Baker D, Swanson JM (2012) Diverse perceptions of the informed consent process: implications for the recruitment and participation of diverse communities in the National Children's Study. *Am J Community Psychol* 49(1-2):215-32

Landrigan PJ, Trasande L, Thorpe LE, Gwynn C, Lioy PJ, D'Alton ME, Lipkind HS, Swanson J, Wadhwa PD, Clark EB, Rauh VA, Perera FP, Susser E. (2006) The National Children's Study: a 21-year prospective study of 100,000 American children. *Pediatrics.* 118(5):2173-86

- Li S, Moore CA, Li Z, Berry RJ, Gindler J; Hong S, Liu Y, Mulinare J, Wong L, Gu H, Erickson JD (2003) A population-based birth defects surveillance system in the People's Republic of China. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 17: 287-293
- Magnus P, Irgens LM, Haug K, Nystad W, Skjaerven R, Stoltenberg C (2006) Cohort profile: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol.* 35(5):1146-50.
- Mortensen ME, Hirschfeld S (2011) The National Children's Study: An Opportunity for Medical Toxicology. *J Med Toxicol*
- Oleko A, Betsou F, Sarter H, Gerdil C, Desbois I, Charles MA, Leridon H, Vandentorren S (2011) A Pilot Study of the ELFE Longitudinal Cohort: Feasibility and Preliminary Evaluation of Biological Collection. *Biopreserv Biobank* 9:223-227
- Olsen J, Melbye M, Olsen SF, Sorensen TI, Aaby P, Andersen AM, Taxbol D, Hansen KD, Juhl M, Schow TB, Sorensen HT, Andresen J, Mortensen EL, Olesen AW, Sondergaard C (2001) The Danish National Birth Cohort--its background, structure and aim. *Scand J Public Health* 29:300-307
- Pinto E, Barros H, dos SS, I (2009) Dietary intake and nutritional adequacy prior to conception and during pregnancy: a follow-up study in the north of Portugal. *Public Health Nutr* 12:922-931
- Polanska K, Hanke W, Gromadzinska J, Ligocka D, Gulczynska E, Sobala W, Wasowicz W (2009) Polish mother and child cohort study--defining the problem, the aim of the study and methodological assumption. *Int J Occup Med Environ Health* 22:383-391
- Raynor P (2008) Born in Bradford, a cohort study of babies born in Bradford, and their parents: protocol for the recruitment phase. *BMC Public Health* 8:327
- Ribas-Fito N, Ramon R, Ballester F, Grimalt J, Marco A, Olea N, Posada M, Rebagliato M, Tardon A, Torrent M, Sunyer J (2006) Child health and the environment: the INMA Spanish Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 20:403-410
- Richiardi L, Baussano I, Vizzini L, Douwes J, Pearce N, Merletti F (2007) Feasibility of recruiting a birth cohort through the Internet: the experience of the NINFEA cohort. *Eur J Epidemiol.* 22(12):831-7
- Ronningen KS, Paltiel L, Meltzer HM, Nordhagen R, Lie KK, Hovengen R, Haugen M, Nystad W, Magnus P, Hoppin JA (2006) The biobank of the Norwegian Mother and Child Cohort Study: a resource for the next 100 years. *Eur J Epidemiol* 21:619-625
- Sonneborn D, Park HY, Petrik J, Kocan A, Palkovicova L, Trnovec T, Nguyen D, Hertz-Picciotto I. (2008) Prenatal polychlorinated biphenyl exposures in eastern Slovakia modify effects of social factors on birthweight. *Paediatr Perinat Epidemiol.*22(3):202-13
- Toft G, Axmon A, Giwercman A, Thulstrup AM, Rignell-Hydbom A, Pedersen HS, Ludwicki JK, Zvezday V, Zinchuk A, Spano M, Manicardi GC, Bonefeld-Jørgensen EC, Hagmar L, Bonde JP (2005) Fertility in four regions spanning large contrasts in serum levels of widespread persistent organochlorines: a cross-sectional study. *Environ Health.* 9;4:26

- van Eijsden M, Vrijkotte TG, Gemke RJ, van der Wal MF. (2011) Cohort profile: the Amsterdam Born Children and their Development (ABCD) study. *Int J Epidemiol.* 40(5):1176-86
- Vande LK, Fthenou E, Decordier I, Chalkiadaki G, Keramarou M, Plas G, Roelants M, Kleinjans J, Chatzi L, Merlo F, Kogevinas M, Kirsch-Volders M (2011) Maternal and gestational factors and micronucleus frequencies in umbilical blood: the NewGeneris Rhea cohort in Crete. *Environ Health Perspect* 119:1460-1465
- Vandentorren S, Bois C, Pirus C, Sarter H, Salines G, Leridon H (2009) Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatr.* 9: 58
- Vardavas CI, Patelarou E, Chatzi L, Roumeliotaki T, Sarri K, Murphy S, Koutis A, Kafatos AG, Kogevinas M. (2010) Factors associated with active smoking, quitting, and secondhand smoke exposure among pregnant women in Greece. *J Epidemiol.* 20(5):355-62
- Vestergaard M, Wisborg K, Henriksen TB, Secher NJ, Ostergaard JR, Olsen J. (2005) Prenatal exposure to cigarettes, alcohol, and coffee and the risk for febrile seizures. *Pediatrics.* 116(5):1089-94.
- Vrijheid M, Casas M, Bergstrom A, Carmichael A, Cordier S, Eggesbo M, Eller E, Fantini MP, Fernandez MF, Fernandez-Somoano A, Gehring U, Grazuleviciene R, Hohmann C, Karvonen AM, Keil T, Kogevinas M, Koppen G, Kramer U, Kuehni CE, Magnus P, Majewska R, Andersen AM, Patelarou E, Petersen MS, Pierik FH, Polanska K, Porta D, Richiardi L, Santos AC, Slama R, Sram RJ, Thijs C, Tischer C, Toft G, Trnovec T, Vandentorren S, Vrijkotte TG, Wilhelm M, Wright J, Nieuwenhuijsen M (2012) European birth cohorts for environmental health research. *Environ Health Perspect* 120:29-37
- Wickman M, Kull I, Pershagen G, Nordvall SL. (2002) The BAMSE project: presentation of a prospective longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 13 Suppl 15:11-3
- Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ. (2001) Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol.* 15;154(4):322-7
- Zirngibl A, Franke K, Gehring U, von Berg A, Berdel D, Bauer CP, Reinhardt D, Wichmann HE, Heinrich J (2002) Exposure to pets and atopic dermatitis during the first two years of life. A cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 13(6):394-401

3.2 STAND DES WISSENS: NABELSCHNURBLUT (AP1.2)

Des Weiteren wurde ein Literaturreview zum Stand des Wissens zu Entnahme und Asservierung von Nabelschnurblut durchgeführt. Enger Kontakt bestand zu der Leiterin und Mitarbeitern der Stammzellbank in Düsseldorf, die Partner in diesem Projekt sind und über große Erfahrung in diesem Bereich verfügen. Nabelschnurblut ist von großem Interesse für die Forschung vor allem im Bereich der Ermittlung von vorgeburtlichen Expositionen bezüglich verschiedener Umwelteinflüsse, aber auch für die DNA-

Gewinnung. Daher werden in den meisten Geburtskohorten Nabelschnurblutproben entnommen.

3.2.1 Methodisches Vorgehen

Auch bezüglich der bisher vorliegenden Erfahrungen in Bezug auf Nabelschnurblut wurde zweigleisig verfahren: es wurde nach Publikationen der Geburtskohorten mit Nabelschnurblutentnahme gesucht, die im AP1.1 identifiziert wurden (s. Tabelle 3). Dabei wurde explizit nach Publikationen gesucht, die Bezug auf die Entnahme, das Lagern in Blutbanken sowie die Nutzung von Nabelschnurblut für die Untersuchung von Forschungsfragen nehmen. Parallel wurde Kontakt zu Verantwortlichen von (geplanten) Geburtskohorten aufgenommen. Besonders im Fokus standen/steht dabei die Kohorten des I4C-Konsortiums und die größeren noch laufenden bzw. geplanten Kohorten, darunter auch die deutsche Umwelt-Geburtskohorte. Außerdem besteht enger Kontakt zu der Leiterin und Mitarbeitern der Stammzellbank in Düsseldorf, die Partner in diesem Projekt sind und über große Erfahrung in diesem Bereich verfügen.

Darüber hinaus wird in diesem Arbeitspaket kurz darauf eingegangen, welche weiteren biologischen Materialien in einer Geburtskohorte von Interesse sind und welche in den bereits durchgeführten Kohorten entnommen bzw. gewonnen wurden (s. Tabelle 4, AP1.1).

3.2.2 Entnahme und Prozessierung von Nabelschnurblutproben in Geburtskohorten

Für die Kohorten mit (geplanter) Entnahme von Nabelschnurblut wurde versucht, den genauen Untersuchungsumfang sowie die technischen Details der Entnahme und Asservierung zu dokumentieren, jedoch sind oft keine genauen Details der Protokolle zur Entnahme und Weiterverarbeitung der Proben in den Publikationen oder auf den Webseiten der Kohorten aufgeführt.

Im Folgenden werden die Informationen zur Gewinnung und Prozessierung von Nabelschnurblut innerhalb der verschiedenen Geburtskohorten dargestellt, die aus Publikationen und den jeweiligen Webseiten der Kohorten entnommen werden konnten. Die Informationen, die gewonnen werden konnten, sind zum Teil sehr uneinheitlich, daher wurde in Tabelle 6 versucht, diese Informationen strukturiert darzustellen.

Neben der Literaturrecherche wurde Kontakt zu einigen der Kohorten aufgenommen, um weitere Details in Erfahrung zu bringen. Besonders im Fokus standen/steht dabei die Kohorten des I4C-Konsortiums und die größeren noch laufenden bzw. geplanten Kohorten, darunter auch die deutsche Umwelt-Geburtskohorte, die sich jedoch erst in der Antragsphase befindet.

Informationen aus der Literatur und von den Webseiten der betreffenden Geburtskohorten zur Entnahme und Prozessierung von Nabelschnurblut (alphabetisch geordnet nach Akronym der Kohorte):

- **ABC** (Kielgast et al., 2003): Keine Angaben zur Prozessierung in der Literatur etc. vorhanden.

- **ALSPAC:** In der ALSPAC Studie wurden 0,5ml- (n=4) und 1ml- (n=3) Plasma-Aliquots (Heparin) eingelagert. Je ein Aliquot wurde gefriergetrocknet (Lagerung bei RT), die weiteren wurden bei -70°C gelagert. Darüber hinaus wurden weiße und rote Blutkörperchen bei -70°C und Serum bei -20°C eingefroren. Weitere Informationen unter: <http://www.bristol.ac.uk/alspac/documents/childrens-biological-samples.pdf>
- **BiB** (Raynor, 2008): Es wurde Nabelschnurblut mit einem Vakutainer-System entnommen. Folgende Proben wurden bei -80°C eingelagert: Serum, Vollblut, Plasma, Buffy coat und rote Blutkörperchen. Das Gewinnen und Prozessieren der Proben erfolgte nach SOPs, Abweichungen von den SOPs wurden aufgezeichnet, genauso wie die Zeitspanne zwischen der Entnahme und der Einlagerung.
- **DNBC** (Olsen et al., 2001): Bei 65% der Teilnehmerinnen wurde Nabelschnurblut gesammelt. Die Probe wurde bis zur Verschickung im Kühlschrank aufbewahrt. Verschickung per normaler Post (bis zu 48 Stunden unterwegs). Von dem Vollblut wurden nach Ankunft 4 Spots auf Filterpapier getropft. Anschließend wurde die Probe aufgetrennt und Plasma und Buffy coats wurden jeweils in flüssigem Stickstoff und bei -20°C eingelagert.
- **CHEF** (Grandjean et al., 2005): 1 min nach der Entbindung wurde abgenabelt. Für die Quecksilber-Analysen wurde Nabelschnurblut direkt von der Nabelschnur abgenommen und für spätere Analysen eingefroren. Zusätzlich wurde ein 5cm langes Stück Nabelschnur entnommen und eingefroren. Weitere Informationen unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1596101> (nur Abstract stand zur Verfügung)
- **CZECH** (Hertz-Picciotto et al., 2002): Venöses Nabelschnurblut wurde sofort nach der Geburt mittels heparinierter Vakutainer (10 ml, Vacuette, Greiner Bio-One, Kremsmuenster, Austria) entnommen. Die Proben wurden bei 4°C in Polystyren-Boxen gelagert und in Kühlboxen ins Labor transportiert. Proben, die erst 24 Stunden nach der Geburt oder später das Labor erreichten, wurden verworfen.
- **EDEN** (Baiz et al., 2011): Bei dieser Studie lag der Fokus auf Analysen von Umweltschadstoffen. Für die Gewinnung von Nabelschnurblut und eines Stücks Nabelschnur wurde sofort nach der Geburt die Nabelschnur doppelt abgeklemmt, um eventuelle Kontaminationen durch mütterliches Blut zu vermeiden. Mit einem Vakutainer (Heparin) wurde eine Probe entnommen und diese in 50 µl-Aliquots aufgeteilt. Die Blutproben wurden bei +4°C ins Labor transportiert und noch am Tag der Ankunft analysiert. Alle Prozesse folgten SOPs.
- **ELFE:** (Oleko et al., 2011): Geplante Messungen von Umweltschadstoffen im Nabelschnurblut beziehen sich auf Blei und Selen.
- **FLEHS** (Koppen et al., 2009): Direkt nach der Geburt wurden 30 ml Nabelschnurblut mittels eines 50ml EDTA-Röhrchens entnommen (nicht steril). Bei Müttern, die mit einer Stammzellbank kooperierten, wurde die Probe mit einem Blutbeutel entnommen. Alle Abnahmesysteme wurden auf Verunreinigung und/oder Adhäsion der zu messenden Stoffe getestet. Innerhalb eines Tages wurden das Nabelschnurblut und abgetrenntes Plasma im Kühlschrank gelagert. Nach dem Transport in das analysierende Labor wurden die Proben bis zur Analyse bei -20°C gelagert. Für einige Analysen wurde später Serum aus den Proben gewonnen.
- **Generation R Study** (Jaddoe et al., 2007): Direkt nach der Geburt wurden 30 ml Blut aus der Nabelschnurvene entnommen. Ein Kurierservice mit einer 24 Stunden-Bereitschaft an 7 Tagen der Woche war dafür verantwortlich, dass die Proben innerhalb von 2 Stunden ins Labor transportiert wurden. Aus der Probe wurden DNA, Plasma (EDTA) und Serum gewonnen. DNA des Kindes konnte nur von 67% der teilnehmenden Kinder gewonnen werden. Gründe dafür waren fehlende Einwilligungen und logistische Probleme.
- **Generation XXI** (Pinto et al., 2009): Keine genauen Informationen.

- **INMA** (Ribas-Fito et al., 2006): Es wurde 15ml Nabelschnurblut gewonnen, in Vollblut-, Plasma-Aliquots aufgeteilt und bei -80°C gelagert. DNA wurde aus EDTA-Blut extrahiert.
- **LISApplus** (Heinrich et al., 2002): Es wurde 4ml venöses Nabelschnurblut gesammelt und bei $1.400\times g$ für 10min zentrifugiert. Das Serum wurde bis zur Analyse bei -20°C gelagert.
- **MAS** Bergmann: Es wurden IgE- und Cotinin-Werte im Nabelschnurblut bestimmt.
- **MoBa** (Ronningen et al., 2006): Wenn eine Entnahme von Nabelschnurblut nicht möglich war, wurde eine kapillare Blutprobe des Säuglings zum Zeitpunkt des PKU-Screenings (3-4 Tage nach der Geburt) genommen. Es wurden aus der Nabelschnur zwei 7ml-EDTA-Röhrchen entnommen und Plasma isoliert. Die Proben wurden über Nacht zur Biobank geschickt und am Tag der Ankunft verarbeitet. Dort wurden Plasma und Vollblut eingelagert und zusätzlich DNA extrahiert.
- **NCS** (Mortensen and Hirschfeld, 2011): Die Methoden und Materialien werden nach der Vorstudie verändert, da z.B. die verwendeten Antikoagulantien die Analyse von Umweltschadstoffen beeinträchtigen. Zu der Hauptphase stehen noch keine Informationen zur Verfügung.
- **PCB cohort** (Linderholm et al., 2007): Es wurden Röhrchen ohne Antikoagulantien verwendet. Daraus wurde Serum isoliert, welches in Glasröhrchen bei -80°C bis zur Analyse eingelagert wurde.
- **PELAGIE**: Keine genauen Informationen.
- **REPRO_PL** (Polanska et al., 2009): Alle biologischen Proben (Speichel, Urin, Haare, Blut, Nabelschnurblut und Muttermilch) wurden jeweils in den Studienzentren gesammelt, prozessiert und einem spezifischen Protokoll folgend gelagert. Die biologischen Proben wurden für die Analyse in das koordinierende Zentrum transportiert.
- **RHEA** (Vande et al., 2011): Nabelschnurblut wurde mittels heparinisierter Röhrchen (BD Vacutainer, Plymouth, UK) sofort nach der Entbindung entnommen. Um einer Gerinnung vorzubeugen, wurde noch 0,5ml Heparin (Leo Pharmaceutical Products, Ballerup, Denmark) extra zugegeben. Nach der Entnahme wurden die Proben bei 4°C gelagert und innerhalb von 24 Stunden verarbeitet.
- **SNiP** (Ebner et al., 2010): Es wurden DNA und Serum aus Nabelschnurblut isoliert, in Aliquots abgefüllt und bei -20°C eingefroren.

Tabelle 6: Details zur Entnahme und Prozessierung von Nabelschnurblut in Geburtskohorten aus der Literatur

Kohorte	Entnahmesystem/ -menge	Zusatz	Transport	Isolierte/ aliquotierte Materialien	Temperatur (Einlagerung)	Response (Nabelschnurblut)	Analysen von Umweltschadstoffen*	Quelle
ALSPAC (I4C)	k.A.	Heparin	k.A..	PI: 4x0,5ml u. 3x1ml; WBC, RBC, S	-70°C ausgenommen Gefriergetr. PI: RT, S: -20°C,	k.A.	Ja	http://www.bristol.ac.uk/alspac/documents/childrens-biological-samples.pdf
BiB (I4C)	Vakutainer	k.A.	Zeitspanne dokumentiert	S, VB, PI, BC und RBC	-80°C	k.A.	k.A.	Raynor, 2008
DNBC (I4C)	k.A.	k.A.	Verschickung per normale Post (bis zu 48 Std.)	4 VB-Spots auf Filterpapier, BC, PI	BC, PI: in flüssigem Stickstoff und bei -20°C	Von 65% Nabelschnurblut	Ja	Olsen et al., 2001
INMA (I4C)	15ml	EDTA	k.A..	VB, PI, DNA	-80°C	k.A.	Ja	Ribas-Fito et al., 2006
MoBa (I4C)	2x7ml-Röhrchen	EDTA	Über Nacht, PI wurde vorher isoliert	VB in 2 Platten je 930µl, PI in 6 Platten je 300µl, DNA	DNA: -20°C, VB + PI: -80°C	53%	Ja	Ronningen et al., 2006
NCS (I4C)	Die Methoden und Materialien werden nach der Vorstudie verändert, da z.B. die verwendeten Antikoagulantien die Analyse von Umweltschadstoffen beeinträchtigte. Zu der Hauptphase stehen noch keine Informationen zur Verfügung.						Ja	Mortensen and Hirschfeld, 2011
ELFE (I4C) Pilot	k.A.	k.A.	2 mal täglich	S, ?	in flüssigem Stickstoff und bei -80°C	82%	Ja (Metalle: Pb, Se)	(Oleko et al., 2011)

Kohorte	Entnahme- system/ - menge	Zusatz	Transport	Isolierte/ aliquotierte Materialien	Temperatur (Einlagerung)	Response (Nabelschnur- blut)	Analysen von Umwelt- schadstoffen*	Quelle
THIS (I4C)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	
ABC	k.A.	k.A.	k.A.	S, ?	k.A.	47% (n=2.628) aller Geburten in der Region/ Periode (1990/1991)	k.A.	Kielgast et al., 2003
CHEF	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Ja	Grandjean et al., 2005
Czech	Vakutainer (10 ml)	Heparin	Bei 4°C	Pl., ?	Zunächst bei 4°C, dann bei -70°C	Subsamples: 20% (n=630)	Ja (Cotinin, PAHs)	Hertz-Picciotto et al., 2002
EDEN	Vakutainer	Heparin	Bei 4°C	in 50µl- Aliquots aufgeteilt	k.A.	k.A.	Ja	Baiz et al., 2011
FLEHS	30 ml mittels 50ml EDTA- Röhrchen bzw. Blutbeutel	k.A.	k.A.	VB, Pl, S	Zunächst bei 4°C, dann bei -20°C	k.A.	Ja	Koppen et al., 2009
GASPII	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	n=639	k.A.	http://www.enrieco.dk/EnriecoCohort.Show.asp?cohortid=GASPII
Generation R Study	30ml	EDTA	Kurier, innerhalb von 2 Std.	DNA, Pl, S		67%	Ja	Jaddoe et al., 2007

Kohorte	Entnahme- system/ - menge	Zusatz	Transport	Isolierte/ aliquotierte Materialien	Temperatur (Einlagerung)	Response (Nabelschnur- blut)	Analysen von Umwelt- schadstoffen*	Quelle
Generation XXI	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	21%	k.A.	http://www.birthcohortsenrieco.net/Enrieco.Cohort.Show.asp?cohortid=Generation%20XXI (Pinto et al., 2009)
LISApplus	4ml	-	k.A.	S	-20°C	k.A.	Nur Cotinin	Heinrich et al., 2002
MAS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	84% (n=6398)	Nur Cotinin	Bergmann et al., 1994
PCB cohort	Röhrchen	-	k.A.	S	-80°C	k.A.	Ja	Linderholm et al., 2007
PÉLAGIE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Ja	Chevrier 2010, (Chevrier et al., 2011)
REPRO_PL	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Ja	Polanska et al., 2009
RHEA	Vakutainer	Heparin	k.A.	k.A.	Zunächst bei 4°C	k.A.	Ja	Vande et al., 2011
SNiP	k.A.	EDTA	k.A.	DNA, S	-20°C	81%	k.A.	Ebner et al., 2010

3.2.3 Aufbereitung und Lagerung der Proben

Die verschiedenen Geburtskohorten sind in Bezug auf die Entnahmesysteme und -mengen, den Transport, die isolierten Materialien etc. teilweise sehr unterschiedlich vorgegangen.

Bei der Entnahme wurden meist Vakutainersysteme eingesetzt, aber auch Beutelsysteme, wie sie die Stammzellbanken verwenden. Als Zusatz in den Entnahmeröhrchen für die Gewinnung von Plasma und Buffy coat wurde EDTA oder Heparin verwendet. Die Transportzeiten von der Entnahme bis ins Labor bzw. bis zur Prozessierung und Einlagerung differierten deutlich zwischen den verschiedenen Kohorten (2 Std. bis zu 48Std.). Die Lagertemperaturen waren hingegen sehr einheitlich (DNA, Serum: -20°C; Plasma, Vollblut, rote Blutkörperchen, Serum: -70/-80°C oder in flüssigem Stickstoff).

3.2.4 Entnahme und Prozessierung des Nabelschnurblutes (Stammzellbank Düsseldorf)

Ein komplettes Entnahmeset besteht aus dem vollständig ausgefüllten Fragebogen, dem Entnahmebeutel und drei Röhrchen mütterlichen Blutes (2x EDTA-Blut).

Alle Materialien und der Fragebogen werden mit einer spezifischen Identifikationsnummer (ID) mit Barcode versehen. In den Entnahmezentren wird das Nabelschnurblut in Styroporboxen bei Raumtemperatur gelagert (22°C ± 4°C). Die Transporteure müssen sicherstellen, dass die Temperatur während des Transportes vom Kreißaal zum Wagen und anschließend zur Nabelschnurblutbank 22°C ± 4°C nicht über- bzw. unterschreitet. Dies wird durch Thermokisten/Isolierboxen mit Temperaturüberwachung sichergestellt, die dafür nach Bedarf außerhalb der Transportzeiten mit ins Gebäude genommen werden, um ein Auskühlen/Überhitzen zu vermeiden. Die Transportdauer sollte 16 Stunden nicht überschreiten. Die Kliniken werden in Absprache mit der Nabelschnurblutbank zu unterschiedlichen Tageszeiten angefahren. Die Wagen der Kuriere sind mit dem Temperaturüberwachungssystem ausgestattet. Dieses wird zu Beginn des Transportes gestartet und bei Ankunft im Verarbeitungszentrum gestoppt. Dadurch wird eine genaue Dokumentation der Transportdauer und -temperatur ermöglicht.

In der Blutprobe der Mutter und dem Nabelschnurblut werden normalerweise Infektionsmarker (z.B. Hepatitis B/C, HIV, CMV) und die HLA-Merkmale (Gewebemerkmale) analysiert. Zusätzlich wird für das Nabelschnurblut die Zellzahl bestimmt.

Anschließend wurden für diese Machbarkeitsstudie die verschiedenen Bestandteile isoliert und Plasma, Serum, Vollblut und rote Blutkörperchen bei -80°C und DNA bei -20°C eingelagert. Die Lagerung von lebenden Zellen bzw. mononukleären Zellen (MNC) erfolgt in Stickstofftanks bei -196°C. Vorher wurde den Zellen das Wasser mittels einer Einfrierlösung (Kryo-protectant) entzogen, damit Eiskristalle, die sich während des Einfriervorgangs bilden, die Zellen nicht zerstören. Das Präparat wurde in eine Einfrierkassette verpackt und durch einen Einfrierautomaten bei -100°C eingefroren.

3.2.5 Nutzung der Proben

Die in Geburtskohorten durchgeführten oder geplanten Analysen umfassen ein großes Spektrum, wie etwa Analysen von genetischen und immunologischen Faktoren, klassischen klinischen Parametern und Umweltschadstoffen bzw. endokrin wirksamen Substanzen (EDC), welche verschiedene Metalle (Quecksilber, Blei, Selen, Kadmium, Mangan, Arsen etc.), Cotinin, Phthalate, Pestizide, BPA und langlebige organische Schadstoffe, wie z.B. DDT/DDE, PFCs und PCBs einschließen.

Daher sind verschiedene Aspekte zu berücksichtigen:

- Einige Analysen werden durch Zusätze der Entnahmesysteme gestört
- Einzelne klinische Parameter sind abhängig von der Zeitspanne zwischen Abnahme und Analyse bzw. bis zur Einlagerung bei -80°C bzw. in flüssigem Stickstoff.
- Wenn Analysen von Umweltschadstoffen wie etwa Phthalate geplant sind, muss darauf geachtet werden, welche Materialien man für die Entnahme und die Einlagerung verwendet, um eine potentielle Kontamination zu verhindern (Zhang et al., 2009).
- Problematisch sind Messungen von lipophilen Chemikalien durch den geringeren Anteil von Lipiden im Nabelschnurblut (Barr et al., 2005; Barr et al., 2007), da das Nabelschnur-Serum nur etwa 20% der in maternalem Serum vorhandenen Lipide enthält (Kim et al., 2009).

3.2.6 Auflistung von öffentlichen Nabelschnurblutbanken in Deutschland

Die Asservierung von Nabelschnurblut zu medizinischen Zwecken geschieht in Deutschland nur in wenigen Nabelschnurblutbanken, z.T. an Universitäten, z.T. bei privaten Unternehmen. Die klinischen Partner des BIPS, das Klinikum Bremen-Mitte und das St. Joseph-Stift, arbeiten mit der Blutbank am Universitätsklinikum Düsseldorf (José Carreras Stammzellbank) zusammen, die zu einer der größten privaten Nabelschnurbanken in Deutschland zählt. In Tabelle 7 befindet sich eine Auflistung von öffentlichen Nabelschnurbanken, zum Teil arbeiten diese auch mit privaten Blutbanken zusammen. Nach unserem aktuellen Kenntnisstand ist dies eine komplette Übersicht.

Tabelle 7: Öffentliche Nabelschnurblutbanken für Spendenzwecke

Name	Ort	www	Liste der Entnahmekliniken unter:	Anzahl Kliniken	Kliniken	Anmerkungen
Nabelschnurblutbank Düsseldorf José Carreras Stiftung	Universitätsklinikum Düsseldorf	www.nabelschnurblutbank.de	http://www.nabelschnurblutbank.de/entnahmekliniken/index.html	98	Verteilt aufs ganze Bundesgebiet	Zählt zu den größten öffentlichen Stammzellbanken in Deutschland.
Die Deutsche Knochenmarkspenderdatei (DKMS) gemeinnützige GmbH	Zentrale in Tübingen; Einlagerung am Universitätsklinikum Dresden	http://www.dkms-nabelschnurblutbank.de/	www.dkms-nabelschnurblutbank.de/eltern/liste-der-entnahmekliniken.html	176	Verteilt aufs ganze Bundesgebiet	
Nabelschnurblutbank Erlangen	Universitätsklinik Erlangen	www.transfusionsmedizin.uk-erlangen.de www.lebensretter-nabelschnurblut.de	http://www.lebensretter-nabelschnurblut.de/de/home/privatoderoeffentlich-sieentscheiden/wo-kann-ich-spenden.html	>650	Verteilt aufs ganze Bundesgebiet	Arbeitet mit der kommerziellen Nabelschnurblutbank Eticur zusammen. Klinken: s. Eticur
Nabelschnurblutbank Freiburg	Medizinische Universitätsklinik Freiburg	http://medizin1.uniklinik-freiburg.de/diagnostik-und-therapie/zentrale-einrichtungen/Freiburger Nabelschnurblutbank.html	http://medizin1.uniklinik-freiburg.de/diagnostik-und-therapie/zentrale-einrichtungen/Freiburger Nabelschnurblutbank.html#kliniken	Ca. 9	Geburtskliniken der Umgebung	

Deutsche Stammzellspenderdatei Nabelschnurblut DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen GmbH	Mannheim	www.stammzellspenderdatei.de/nabelschnurblut/	http://www.stammzellspenderdatei.de/nabelschnurblut/adressen.php	7	Geburtskliniken der Umgebung	Kooperiert bei der Lagerung mit der privaten Nabelschnurblutbank Stellacure.
Bayrische Stammzellbank gemeinnützige GmbH	Gauting	Auf den Webseiten der "Stiftung Aktion Knochenmarkspende Bayern". www.knochenmarkspende.de	www.knochenmarkspende.de/page.php?id=103	18	Geburtskliniken der Umgebung	
NKR - Norddeutsches Knochenmark- und Stammzellspender-Register	Hannover (MHH)	www.nkr-mhh.de	http://www.nkr-mhh.de/spendeklinik.html		Zur Zeit keine Spende möglich	Die Kooperation mit der privaten Nabelschnurblutbank Vita 34 wurde beendet

3.2.7 Literatur - Nabelschnurblutentnahme und -asservierung

- Baiz N, Slama R, Bene MC, Charles MA, Kolopp-Sarda MN, Magnan A, Thiebaugeorges O, Faure G, Annesi-Maesano I (2011) Maternal exposure to air pollution before and during pregnancy related to changes in newborn's cord blood lymphocyte subpopulations. The EDEN study cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* 11:87
- Barr DB, Bishop A, Needham LL (2007) Concentrations of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit. *Reprod Toxicol* 23:260-266
- Barr DB, Wang RY, Needham LL (2005) Biologic monitoring of exposure to environmental chemicals throughout the life stages: requirements and issues for consideration for the National Children's Study. *Environ Health Perspect* 113:1083-1091
- Bergmann RL, Bergmann KE, Lau-Schadensdorf S, Luck W, Dannemann A, Bauer CP, Dorsch W, Forster J, Schmidt E, Schulz J, Wahn U. (1994) Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90). *Pediatr Allergy Immunol* 5 (Suppl 1): 19-25
- Chevrier C, Limon G, Monfort C, Rouget F, Garlantezec R, Petit C, Durand G, Cordier S (2011) Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the PELAGIE birth cohort. *Environ Health Perspect* 119:1034-1041
- Ebner A, Thyrian JR, Lange A, Lingnau ML, Scheler-Hofmann M, Roszkopf D, Zygmunt M, Haas JP, Hoffmann W, Fusch C (2010) Survey of Neonates in Pomerania (SNiP): a population-based birth study--objectives, design and population coverage. *Paediatr Perinat Epidemiol* 24:190-199
- Grandjean P, Budtz-Jorgensen E, Jorgensen PJ, Weihe P (2005) Umbilical cord mercury concentration as biomarker of prenatal exposure to methylmercury. *Environ Health Perspect* 113:905-908
- Heinrich J, Bolte G, Holscher B, Douwes J, Lehmann I, Fahlbusch B, Bischof W, Weiss M, Borte M, Wichmann HE (2002) Allergens and endotoxin on mothers' mattresses and total immunoglobulin E in cord blood of neonates. *Eur Respir J* 20:617-623
- Hertz-Picciotto I, Dostal M, Dejmek J, Selevan SG, Wegienka G, Gomez-Caminero A, Sram RJ (2002) Air pollution and distributions of lymphocyte immunophenotypes in cord and maternal blood at delivery. *Epidemiology* 13:172-183
- Jaddoe VW, Bakker R, van Duijn CM, van der Heijden AJ, Lindemans J, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, Tiemeier H, Uitterlinden AG, Verhulst FC, Hofman A (2007) The Generation R Study Biobank: a resource for epidemiological studies in children and their parents. *Eur J Epidemiol* 22:917-923
- Kielgast S, Thiel S, Henriksen TB, Bjerke T, Olsen J, Jensenius JC (2003) Umbilical cord mannan-binding lectin and infections in early childhood. *Scand J Immunol* 57:167-172
- Koppen G, den HE, Nelen V, van de Mierop E, Bruckers L, Bilau M, Keune H, van LN, Covaci A, Van De Weghe H, Schroyen C, Desager K, Stalpaert M, Baeyens W, Schoeters G (2009) Organochlorine and heavy metals in newborns: results from the Flemish Environment and Health Survey (FLEHS 2002-2006). *Environ Int* 35:1015-1022

- Linderholm L, Park JS, Kocan A, Trnovec T, Athanasiadou M, Bergman K, Hertz-Picciotto I (2007) Maternal and cord serum exposure to PCB and DDE methyl sulfone metabolites in eastern Slovakia. *Chemosphere* 69:403-410
- Mortensen ME, Hirschfeld S (2011) The National Children's Study: An Opportunity for Medical Toxicology. *J Med Toxicol*
- Needham LL (2005) Assessing exposure to organophosphorus pesticides by biomonitoring in epidemiologic studies of birth outcomes. *Environ Health Perspect* 113:494-498
- Oleko A, Betsou F, Sarter H, Gerdil C, Desbois I, Charles MA, Leridon H, Vandentorren S (2011) A Pilot Study of the ELFE Longitudinal Cohort: Feasibility and Preliminary Evaluation of Biological Collection. *Biopreserv Biobank* 9:223-227
- Olsen J, Melbye M, Olsen SF, Sorensen TI, Aaby P, Andersen AM, Taxbol D, Hansen KD, Juhl M, Schow TB, Sorensen HT, Andresen J, Mortensen EL, Olesen AW, Sondergaard C (2001) The Danish National Birth Cohort--its background, structure and aim. *Scand J Public Health* 29:300-307
- Pinto E, Barros H, dos SS, I (2009) Dietary intake and nutritional adequacy prior to conception and during pregnancy: a follow-up study in the north of Portugal. *Public Health Nutr* 12:922-931
- Polanska K, Hanke W, Gromadzinska J, Ligocka D, Gulczynska E, Sobala W, Wasowicz W (2009) Polish mother and child cohort study--defining the problem, the aim of the study and methodological assumption. *Int J Occup Med Environ Health* 22:383-391
- Raynor P (2008) Born in Bradford, a cohort study of babies born in Bradford, and their parents: protocol for the recruitment phase. *BMC Public Health* 8:327
- Reis MF, Segurado S, Brantes A, Simoes HT, Melim JM, Geraldes V, Miguel JP (2008) Ethics issues experienced in HBM within Portuguese health surveillance and research projects. *Environ Health* 7 Suppl 1:S5
- Ribas-Fito N, Ramon R, Ballester F, Grimalt J, Marco A, Olea N, Posada M, Rebagliato M, Tardon A, Torrent M, Sunyer J (2006) Child health and the environment: the INMA Spanish Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 20:403-410
- Ronningen KS, Paltiel L, Meltzer HM, Nordhagen R, Lie KK, Hovengen R, Haugen M, Nystad W, Magnus P, Hoppin JA (2006) The biobank of the Norwegian Mother and Child Cohort Study: a resource for the next 100 years. *Eur J Epidemiol* 21:619-625
- Vande LK, Fthenou E, Decordier I, Chalkiadaki G, Keramarou M, Plas G, Roelants M, Kleinjans J, Chatzi L, Merlo F, Kogevinas M, Kirsch-Volders M (2011) Maternal and gestational factors and micronucleus frequencies in umbilical blood: the NewGeneris Rhea cohort in Crete. *Environ Health Perspect* 119:1460-1465
- Vrijheid M, Casas M, Bergstrom A, Carmichael A, Cordier S, Eggesbo M, Eller E, Fantini MP, Fernandez MF, Fernandez-Somoano A, Gehring U, Grazuleviciene R, Hohmann C, Karvonen AM, Keil T, Kogevinas M, Koppen G, Kramer U, Kuehni CE, Magnus P,

Majewska R, Andersen AM, Patelarou E, Petersen MS, Pierik FH, Polanska K, Porta D, Richiardi L, Santos AC, Slama R, Sram RJ, Thijs C, Tischer C, Toft G, Trnovec T, Vandentorren S, Vrijkotte TG, Wilhelm M, Wright J, Nieuwenhuijsen M (2012) European birth cohorts for environmental health research. *Environ Health Perspect* 120:29-37

Zhang Y, Lin L, Cao Y, Chen B, Zheng L, Ge RS (2009) Phthalate levels and low birth weight: a nested case-control study of Chinese newborns. *J Pediatr* 155:500-504

3.3 STAND DES WISSENS: RISIKOFAKTOREN FÜR LEUKÄMIEN (AP1.3)

Leukämien in der Kindheit stellen multifaktorielle, komplexe Krankheitsbilder dar. Derzeit geht man davon aus, dass genetische, weitere endogene Faktoren sowie umweltbezogene Risikofaktoren zusammenwirken und zur Krankheitsentstehung beitragen. Bislang identifizierte Risikofaktoren können die Inzidenz nicht erklären und die genauen Ursachen für die Entstehung von Leukämien in der Kindheit sind bislang nicht umfassend geklärt. Um den Einfluss von bekannten oder vermuteten Risikofaktoren im Zusammenhang mit Gen-Umwelt-Interaktionen abklären zu können, sind insbesondere prospektive Forschungsansätze nötig. Vor allem durch Daten aus Hiroshima und Nagasaki wurde jedoch deutlich, dass Leukämien durch ionisierende Strahlung induzierbar sind. Vermutet wird, dass es bei der Krankheitsentstehung nicht eine auslösende Ursache gibt, sondern dass ein Zusammenspiel von verschiedenen Faktoren ursächlich für die Krankheitsentstehung verantwortlich ist. Im Rahmen der Ursachenforschung wurden verschiedene Theorien entwickelt und es gibt Hinweise, dass für verschiedene Leukämieuntergruppen unterschiedliche Risikofaktoren von Bedeutung sein können.

3.3.1 Methodisches Vorgehen

Ziel der vorliegenden Übersicht ist es, basierend auf den eingeschlossenen Reviews und weiteren Studien, eine Kurzbeschreibung zu bekannten und vermuteten Risikofaktoren für Leukämien im Kindesalter zu erstellen.

Ausgangspunkt für bekannte oder vermutete Risikofaktoren für Leukämien im Kindesalter ist der SSK-Bericht zur KIKK Studie mit seinen zusammenfassenden Darstellungen zu den bisher bekannten und vermuteten Risikofaktoren für Leukämien im Kindesalter (SSK, 2009).

Die Literaturrecherche wurde ausschließlich in der medizinisch elektronischen Datenbank Pubmed im Januar/ Februar 2012 durchgeführt. Dabei wurden folgende Recherchestrategien angewandt:

- I. ein „Review von Reviews“ für den Veröffentlichungszeitraum 01.01.2000-31.12.2011, wobei im Wesentlichen Reviews zu mehreren Risikofaktoren berücksichtigt wurden. Die Bewertung der Literaturstellen erfolgte in drei Schritten: (i) nach Titel, (ii) nach Zusammenfassungen (Abstrakt) und (iii) nach Volltexten. Zwei unabhängige Reviewer waren an der Selektion der relevanten Literatur beteiligt, welche nach einer vorher definierten Kriterienliste Volltexte identifiziert und systematisch auf Angaben zu Risikofaktoren durchsucht haben

- II. für den aktuellen Zeitraum 01.01.2010 bis zum Recherchetag wurden zudem systematische Literaturrecherchen zu neueren Erkenntnissen über Risikofaktoren für Leukämien in der Kindheit durchgeführt, die ggf. noch nicht in Reviews berücksichtigt wurden. Entsprechend bisher nicht berücksichtigte Risikofaktoren bzw. Faktorenkomplexe wurden mit in die Kurzbeschreibung des Berichts eingeschlossen.

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Literatur

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
„Reviews von Reviews“	
Englische oder deutsche Sprache Publikationszeitraum: 01.01.2000-31.12.2011 Publikationsart: Review Risikofaktor(en) Leukämien in der Kindheit	Reviews zu Therapie, Prävention oder Diagnostik von Leukämien in der Kindheit Reviews ohne Fokus auf Risikofaktoren zu Leukämien in der Kindheit Comments, Letters
Aktuelle (Einzel-) Studien	
Englische oder deutsche Sprache Publikationszeitraum: 01.01.2010 bis Recherchetag Risikofaktor(en) Leukämien in der Kindheit	Studien zur Therapie, Prävention und Diagnostik von Leukämien in der Kindheit Studien ohne Fokus auf Risikofaktoren Comments, Letters

Im Folgenden wird die Kurzbeschreibung einzelner Risikofaktoren mit Einschätzungen der Bedeutung für die Entstehung kindlicher Leukämien sowie der Güte der vorliegenden Evidenz anhand einfacher, an den Studientypen sowie (sofern möglich) dem Risiko für Bias orientierten Informationen dargestellt.

3.3.2 Ergebnisse

Zunächst wurden insgesamt 197 Reviews sowie 225 weitere (Einzel-)Studien identifiziert. Davon wurden 32 Reviews sowie 34 weitere Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess der ausgewählten Literatur ist in Abbildung 1 dargestellt.

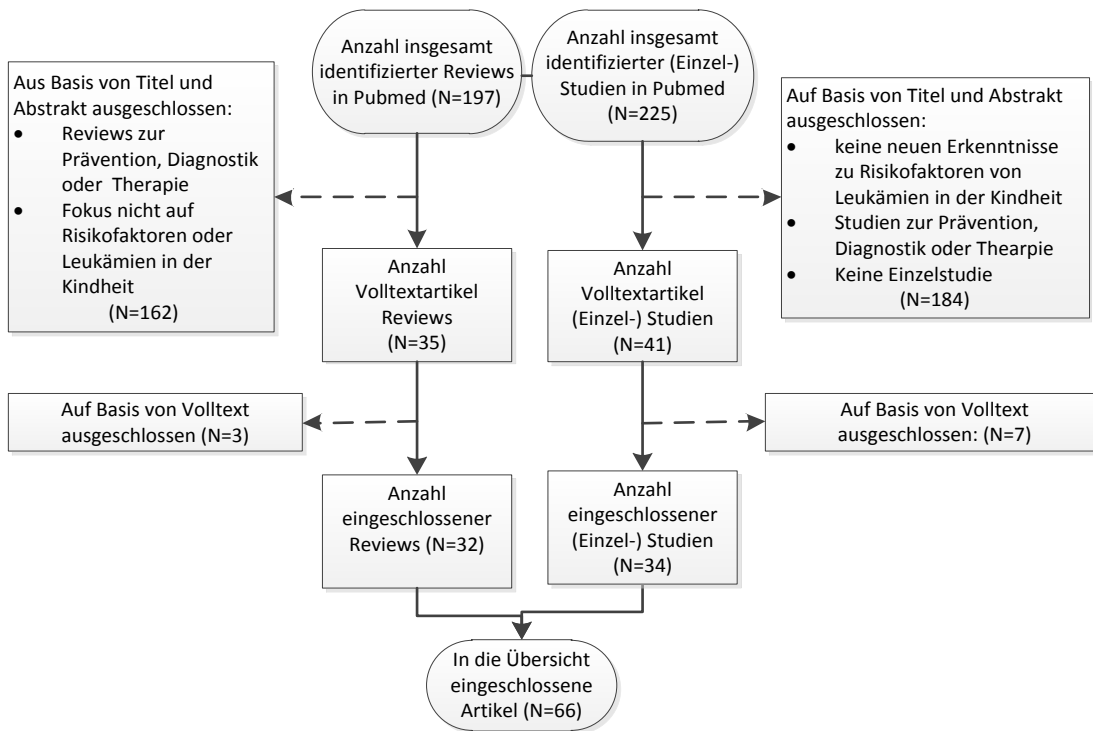


Abbildung 1: Flussdiagramm des Selektionsprozesses der ausgewählten Literatur

3.3.3 Umweltbezogene und lebensstilbezogene Risikofaktoren

3.3.3.1 Ionisierende Strahlung

Studien zum Leukämierisiko im Kindesalter nach ionisierender Strahlung (Atombombenüberlebende; Tschernobylunfall oder Strahlentherapie bei gutartigen Tumoren) zeigten ein erhöhtes Risiko für postnatale Exposition gegenüber ionisierender Strahlung. Insbesondere für akute myeloische Leukämie (AML) wurde Ionisierende Strahlung (prä- und postnatal) als Risikofaktor bewiesen. Der Umfang des Risikos ist dabei abhängig von der effektiven bzw. Knochenmarksdosis sowie Dauer der Exposition (Belson et al. 2007).

3.3.3.1.1 Wohnraumnähe zu Kernkraftwerken

Einige Studien fanden ein signifikant erhöhtes Risiko für Leukämien im Kindesalter in Bezug auf das Wohnen in der Nähe von Kernkraftwerken (z.B. in UK für Sellafield, Aldermaston, Burghfield, La Hague in Frankreich und Krümmel in Deutschland). In diesem Zusammenhang wurden drei mögliche Hypothesen für das Auftreten von Leukämie-Clustern in der Nähe von Kernkraftwerken aufgestellt:

- I. Die von den Kernkraftwerken ausgehende ionisierende Strahlung bzw. von Kernkraftwerken ausgestoßene Chemikalien sind ursächlich für das gehäufte Auftreten von Leukämien im Kindesalter in der Nähe von Kernkraftwerken verantwortlich.
- II. Die präkonzeptionelle Exposition des Vaters und die damit verbundene Schädigung des Erbgutes steht in ursächlichem Zusammenhang mit der Entstehung von

Leukämien im Kindesalter (siehe folgenden Punkt 3.3.3.1.2. zur Präkonzeptionellen Exposition).

- III. Die Hypothese des „Population Mixing“ des schottischen Epidemiologen L. Kinlen, wobei das Auftreten von Leukämieclustern an gewissen Orten in Zusammenhang mit der Infektion mit einem spezifischen Leukämie-auslösenden Erreger gebracht wird. (siehe hierzu Punkt 3.3.4.1 Infektion und Immunisierung) (Laurier et al. 2008).

Für die zuerst angeführte Hypothese gibt es bislang keine eindeutige Evidenz. Verschiedene Studien befanden die messbare effektive Dosis im Umkreis von im Betrieb befindlichen Kernkraftwerken als zu gering um für das gehäufte Auftreten von Leukämien bei Kindern verantwortlich zu sein. Ebenso konnte keine der durchgeführten Studien eine Assoziation zwischen von Kernkraftwerken ausgestoßenen Chemikalien und dem Entstehen von Leukämien im Kindesalter finden (Laurier et al. 2008).

Die Ergebnisse der KiKK-Studie bezüglich der Nähe des Wohnorts zu einem Kernkraftwerk (inverser Zusammenhang zwischen Entfernung und Leukämierisiko bei Kindern) stehen nicht im Einklang mit sonstigen Erkenntnissen zu Dosis-Wirkungsbeziehungen aus der Strahlenepidemiologie (SSK 2009).

3.3.3.1.2 Präkonzeptionelle Exposition

Einige Studien liefern Hinweise, dass eine präkonzeptionelle Strahlenexposition (väterliche Exposition/ mütterliche Exposition vor der Zeugung z.B. durch berufliche Exposition in Kernkraftwerken) das Leukämierisiko im frühen Kindesalter erhöht.

Bislang existieren keine eindeutigen Ergebnisse, die ein erhöhtes Risiko für Leukämien im Kindesalter nach präkonzeptioneller Strahlenexposition der Mutter bestätigen würden. Bezogen auf die präkonzeptionelle Strahlenexposition des Vaters existiert eine Reihe von Studien, welche eine Assoziation fanden, jedoch ebenso viele Studien, die keinen Zusammenhang feststellten. Kontrovers diskutiert wurde die Studie von Gardner et al. 1990, die ein erhöhtes Risiko (RR: 6,4; 95%-KI: 1.57-26.3) für Kinder, die in der Nähe des Kernkraftwerkes in Sellafield (UK) geboren wurden, fand, wenn deren Väter zum Zeitpunkt der Konzeption im Betrieb gearbeitet hatten und präkonzeptionell einer Dosis von 100 mSv oder höher ausgesetzt waren. Gegen eine Plausibilität der Ergebnisse spricht:

- I. Für 90% der entfernt von Sellafield lebenden Neugeborenen von Vätern, die vor der Konzeption im Betrieb gearbeitet hatten, konnte kein erhöhtes Risiko für Leukämien nachgewiesen werden.
- II. Ergebnisse aus anderen Studien zu männlichen Atombombenüberlebenden zeigten kein erhöhtes Leukämierisiko für deren Kinder, obgleich sie einer viel größeren Strahlendosis ausgesetzt waren.
- III. Andere Studien unterstützen die Ergebnisse von Gardner et al. nicht (Belson et al. 2007; SSK 2009).

Im Hinblick auf präkonzeptionelle väterliche Strahlenexposition durch radiologische Diagnostik stellt sich in zwei unterschiedlichen Studien derselben Forschergruppe ein widersprüchliches Bild dar. So wurde ein erhöhtes Risiko nach zwei oder mehr Röntgenuntersuchungen des oberen Abdomens, kein erhöhtes Risiko jedoch nach

Röntgenuntersuchungen des unteren Abdomens gefunden (Belson et al. 2007). Weitere Studien zur väterlichen Strahlenexposition durch Röntgenuntersuchungen kommen ebenfalls zu widersprüchlichen Ergebnissen (McNally & Parker 2006).

Eine neuere Fall-Kontroll-Studie aus Australien fand für die präkonzeptionelle Exposition des Vaters gegenüber Röntgenstrahlung ein erhöhtes Risiko für ALL für mindestens eine Röntgenuntersuchung (OR 1,17; 95%-KI: 0,88-1,55) und für >1 Röntgenuntersuchung (1,47; 95%-KI: 0,98-2,21) sowie für Diagnostik durch ein intravenöses Pyelogramm (OR: 3,56; 95%-KI: 1,59-7,98) (Bailey et al. 2012). Keine Assoziation hingegen wurde für die präkonzeptionelle mütterliche Exposition gegenüber Röntgenstrahlung gefunden (Bailey et al. 2012; Bartley et al. 2010).

3.3.3.1.3 Pränatale Exposition

Ein erhöhtes Leukämierisiko bei Kindern von Atombombenüberlebenden konnte bislang nicht eindeutig bewiesen werden. Verschiedene Studien zum Tschernobylunfall in Russland 1986 fanden ein erhöhtes Leukämierisiko für Kinder, die nach dem Unfall in strahlenbelasteten Regionen geboren wurden und *in utero* Strahlendosen ausgesetzt waren. Die beobachteten Unterschiede sind jedoch fraglich und andere Studien bestätigten diese Ergebnisse nicht (Belson et al. 2007).

3.3.3.1.4 Röntgenuntersuchung in utero

Eine Vielzahl von Studien, die sich mit dem Leukämierisiko nach Röntgenuntersuchungen *in utero* beschäftigten, zeigten widersprüchliche Ergebnisse. Verschiedene, vornehmlich ältere Fall-Kontroll-Studien konnten eine Erhöhung des Leukämierisikos bei Kindern nach Röntgenuntersuchungen des Abdomens bei schwangeren Frauen von ca. 40% feststellen. Neuere Studien fanden wiederum keine Assoziation von Strahlenexposition *in utero* und kindlichen Leukämien (Belson et al. 2007).

Ein weiteres Review zu prä- und postnatalen Röntgenuntersuchungen und dem Risiko für Leukämien im Kindesalter konnte für keine der neun eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Leukämien im Kindesalter nach Strahlenexposition *in utero* finden (Schulze-Rath et al. 2008).

Drei neuere Fall-Kontroll-Studien aus den USA, Großbritannien und Australien konnten ebenso keine Evidenz für ein erhöhtes Risiko für Leukämien im Kindesalter nach Strahlenexposition *in utero* finden (Rajaraman et al. 2011; Bartley et al. 2010; Bailey et al. 2012).

3.3.3.1.5 Postnatale Röntgenuntersuchungen

Insgesamt konnten verschiedene Studien keine einheitlichen Ergebnisse zum Leukämierisiko in der Kindheit und postnatalen Röntgenuntersuchungen zeigen. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass das Risiko nach postnataler Exposition im Vergleich zu Expositionen *in utero* eher geringer ist (Belson et al. 2007; McNally & Parker 2006; Schulze-Rath et al. 2008).

Eine neuere Fall-Kontroll-Studie beobachtete für >3 Röntgenuntersuchungen ein erhöhtes Risiko für ALL (OR 1,85; 95%-KI: 1,12-2,79), nicht aber für AML (Bartley et al. 2010). Weitere Fall-Kontroll-Studien und eine Kohortenstudie aus Deutschland fanden für die postnatale Exposition keine Assoziation mit der Entstehung von Leukämien im Kindesalter (Rajaraman et al. 2011; Bailey et al. 2012; Hammer et al. 2011). Zu beachten ist die oft geringe Power dieser Studien aufgrund niedriger Expositionen.

3.3.3.1.6 Häusliches Radon

Ein Review zu häuslichem Radon und kindlichen Leukämien fand für 11 von 12 eingeschlossenen ökologischen Studien eine höhere Inzidenz und Mortalitätsrate für Leukämien im Kindesalter in Gebieten mit einer durchschnittlich höheren häuslichen Radonkonzentration. Zusätzlich wurden sieben Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen, diese kamen zu inkonsistenten Ergebnissen und konnten die Ergebnisse der ökologischen Studien nicht bestätigen (Raaschou-Nielsen 2008a).

Verschiedene Fall-Kontroll-Studien zu Leukämien im Kindesalter und der Exposition gegenüber häuslichem Radon sowie Gammastrahlung aus den USA, Deutschland und Großbritannien konnten zumeist kein erhöhtes Risiko für Leukämien in der Kindheit feststellen. Eine neuere dänische Fall-Kontrollstudie mit einem innovativen Ansatz der individuellen Abschätzung der wohnhausbezogenen Radonexposition ergab Hinweise auf eine Assoziation zwischen Radonleveln und akuter lymphatischer Leukämie im Kindesalter (Raaschou-Nielsen et al, 2008b). Eine Studie aus Schweden fand ein erhöhtes Risiko für Leukämien im Kindesalter durch Gammastrahlung (McNally & Parker 2006).

Ähnliche Ergebnisse finden sich im SSK-Bericht zur KiKK-Studie bezüglich der Assoziation zwischen Leukämien im Kindesalter und der Exposition gegenüber häuslichem Radon. So wird angenommen, dass die natürliche Radioaktivität oder die häusliche Radonexposition einen eher kleinen Beitrag zur Zunahme der Leukämieinzidenz in der Kindheit leistet und nur einen geringen Teil der auftretenden Fälle erklären kann. Zukünftige Studien sollten eine prä- und postnatale (während des ersten Lebensjahres) Exposition der blutbildenden Zellen untersuchen (SSK 2009).

Nach dem für die systematische Recherche festgelegten Studienzeitraum sind weitere Arbeiten insbesondere zur Rolle der ionisierenden Strahlen erschienen, darunter eine Arbeit von Kendall et al (2012) zur Rolle der natürlichen Gammastrahlung, sowie mehrere Arbeiten zum Risiko von diagnostischen CT-Untersuchungen (Pearce et al, 2012; Matthews et al 2013; Miglioretti et al, 2013). Insgesamt bestätigen diese Arbeiten die Bedeutung ionisierender Strahlen als Risikofaktor für kindliche Leukämien und andere maligne Erkrankungen.

3.3.3.2 Nichtionisierende Strahlung - Elektromagnetische Felder (EMF)

Die Rolle von elektromagnetischen Feldern (EMF) (magnetische Felder von Hochspannungsleitungen; elektromagnetische Felder von TV- und Radiosendern) wird seit der Publikation von Wertheimer und Leeper 1979 im Zusammenhang mit der Entstehung von Leukämien im Kindesalter untersucht. Der Zusammenhang ist bislang noch nicht ausreichend geklärt. Auch hier ist die Studienlage durch Heterogenität geprägt. Einige

Studien fanden einen Zusammenhang mit der Entstehung von Leukämien in der Kindheit, andere wiederum nicht. Für den möglichen Zusammenhang konnten bislang noch keine erklärenden (biologischen) Mechanismen identifiziert werden, jedoch hat die International Agency for Research on Cancer (IARC) niederfrequente Magnetfelder (ELF-MF) als möglicherweise kanzerogen (Klassifikation 2B) eingestuft, nachdem zwei unabhängige Meta-Analysen ein erhöhtes Risiko für Leukämien im Kindesalter bei einer Exposition im Wohnumfeld von $>0,3/>0,4 \mu\text{T}$ fanden. Dabei konnte durch Sensitivitätsanalysen nachgewiesen werden, dass das erhöhte Risiko nicht allein auf mögliche Verzerrungen durch Zufall, Bias, Confounding oder Missklassifikation zurückzuführen war (Kheifets & Shimkhada 2005; Brain et al. 2003). Weitere Studien aus Deutschland, Japan, Mexiko und Großbritannien, die auf die Einschätzung der IARC im Jahr 2002 folgten, bestätigen diese Einschätzung (Schüz & Ahlbom 2008, Calvente et al. 2010).

Hochfrequente elektromagnetische Felder von TV- und Radiosendern wurden ebenfalls als möglicherweise kanzerogen (Klassifikation 2B) eingestuft, allerdings nicht in Zusammenhang mit der Entstehung von Leukämien. Die Mehrheit der durchgeführten ökologischen Studien fand einen Zusammenhang mit dem Entstehen von Leukämien im Kindesalter, zwei neuere Fall-Kontroll-Studien aus Südkorea (2007) und Deutschland (2008) bestätigen diese Ergebnisse allerdings nicht und zeigten keine Evidenz, dass die Exposition gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Feldern von Radio- und TV-Sendern mit der Entstehung von Leukämien im Kindesalter assoziiert ist (Schüz & Ahlbom 2008).

Insgesamt wird der Beitrag zur Leukämieinzidenz durch EMF allerdings als eher gering eingeschätzt (Schüz & Ahlbom 2008).

Zwei neuere Fall-Kontroll-Studien aus Deutschland und Australien, die eine elterliche Exposition gegenüber ELF-MF vor und nach der Schwangerschaft untersuchten, fanden keine Assoziation mit dem Auftreten von Leukämien im Kindesalter (Reid et al. 2011; Hug et al. 2010).

3.3.3.3 Ultraschalluntersuchungen

Eine neuere Fall-Kontroll-Studie untersuchte, ob Ultraschalluntersuchungen im Rahmen der Schwangerenvorsorge möglicherweise zu einem erhöhten Risiko für Leukämien im Kindesalter führen. Es konnte kein Zusammenhang gezeigt werden (Rajaraman et al. 2011).

3.3.3.4 Chemikalien

In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl von toxischen Chemikalien und Chemikaliengemischen, wie Kohlenwasserstoffe (z.B. Benzol) oder Pestizide, die im Verdacht stehen eine Leukämie im Kindesalter auszulösen, untersucht. Im Fokus standen dabei die präkonzeptionelle Exposition mit verschiedenen Chemikalien(-gemischen), z.B. durch väterliche Exposition am Arbeitsplatz aber auch die direkte postnatale Exposition des Kindes, z.B. durch Pestizide oder Lösungsmittel. Erschwert wird die Abklärung eines ursächlichen Zusammenhangs jedoch dadurch, dass Chemikalien(-gemische) praktisch

überall in unserer Umwelt vorkommen, beispielsweise Insektizide bei der Gartenarbeit oder im Haushalt.

3.3.3.4.1. Pestizide

Es ist aus der experimentellen und epidemiologischen Forschung hinreichend bekannt, dass Pestizide kanzerogen wirken können. Ein Review zu Krebs im Kindesalter im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Pestiziden kommt zu folgenden Ergebnissen: Insgesamt gibt es durch die Mehrheit der eingeschlossenen Studien Hinweise darauf, dass die Exposition gegenüber Pestiziden mit einem erhöhten Risiko für Leukämien im Kindesalter assoziiert ist. Eine eingeschlossene Studie von Ma et al. (2002) zeigte insbesondere dann eine Risikoerhöhung, wenn die Exposition ein Jahr vor der Geburt bis drei Jahre nach der Geburt erfolgte. Das Risiko für Leukämien im Kindesalter bei einer Exposition gegenüber Pestiziden allgemein war dabei am stärksten erhöht, wenn die Exposition in den ersten zwei Lebensjahren erfolgte; für Insektizide am höchsten, wenn die Exposition während der Schwangerschaft erfolgte (Jurewicz & Hanke 2006).

Ein weiteres Review mit Meta-Analyse zu Leukämien im Kindesalter und der elterlichen Exposition gegenüber Pestiziden am Arbeitsplatz kam zu dem Ergebnisse, dass die mütterliche Exposition am Arbeitsplatz mit einem erhöhten Risiko für Leukämien im Kindesalter assoziiert war (mRR: 1.62; 95%-KI: 1,22-2,16), nicht aber die elterliche Exposition operationalisiert durch einen Arbeitsplatz in der Landwirtschaft im Allgemeinen. Für die väterliche Exposition waren die Ergebnisse uneinheitlich und es konnte kein erhöhtes Risiko in der Meta-Analyse festgestellt werden (van Maele-Fabry et al 2010).

Eine kürzlich erschienene Meta-Analyse von insgesamt 40 verschiedenen Studien (38 Fall-Kontroll- und zwei Kohortenstudien) zum Zusammenhang von Pestiziden und dem Risiko für Leukämien im Kindesalter bestätigte diese Ergebnisse und zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko für Lymphome sowie für Leukämien im Kindesalter, wenn eine mütterliche Exposition mit Pestiziden während der Schwangerschaft vorlag (Vinson et al. 2011).

Eine neuere Fall-Kontroll-Studie aus Australien zur Exposition gegenüber Pestiziden durch professionelle Schädlingsbekämpfung gibt ebenso Hinweise auf ein erhöhtes Risiko nach prä- und postnataler Exposition gegenüber Pestiziden, die zusätzlich durchgeführte Meta-Analyse bestätigte diese Ergebnisse für eine pränatale Exposition (OR 1,37; 95%-KI: 1,00-1,88) (Bailey et al. 2010).

3.3.3.4.2. Lösungsmittel, Benzol und weitere Kohlenwasserstoffe

Benzol gilt als bewiesener Risikofaktor für akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen. Daher wurde auch verstärkt untersucht, ob Benzol ebenfalls ein Risikofaktor für Leukämien im Kindesalter ist. Zwei verschiedene Reviews zur potentiellen Assoziation von Benzol mit der Entstehung von Leukämien im Kindesalter kommen zu dem Ergebnis, dass bislang publizierte Studien zu Benzol, weiteren Kohlenwasserstoffen und Lösungsmitteln keine eindeutige Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang liefern (Pyatt & Hays 2010; McNally & Parker 2006). Studien, die die elterliche Exposition (präkonzeptionell, pränatal) mit Lösungsmitteln, petroleumbasierten Kohlenwasserstoffen, Farben, Lacken, Verdünnern und Benzol bzw. benzolhaltigen Produkten untersuchten,

kamen zu dem Ergebnis, dass es keine eindeutige Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang gibt. Einige der eingeschlossenen Studien fanden ein erhöhtes Risiko für Leukämien im Kindesalter bei mütterlicher Exposition (präkonzeptionell und pränatal) sowie postnataler Exposition des Kindes, nicht aber bei väterlicher Exposition. Weitere Studien fanden einen Zusammenhang zwischen ALL und Hobbys wie Modellbau und künstlerischen Tätigkeiten, die den Gebrauch von Lösungsmitteln erfordern. Darüber hinaus wurden ähnliche Ergebnisse in Bezug auf frisch gestrichene Räume/ Häuser ein Jahr vor der Geburt des betroffenen Kindes gefunden. Andere Studien fanden keinen Zusammenhang. (Pyatt & Hays 2010; Belson et al. 2007; McNally & Parker 2006).

Eine neuere Fall-Kontroll-Studie fand für die Verwendung von verschiedenen Mitteln zur Behandlung von Fußböden keine Assoziation mit der Entstehung von ALL, wohl aber für das Streichen von >3 Räumen durch eine externe Person vor der Schwangerschaft (OR 3,07; 95%-KI: 1,46-6,46) und während der Schwangerschaft (OR 1,68; 95%-KI: 1,01-2,80) sowie dem Streichen im Außenbereich mit ölbasierten Farben durch die Mutter selbst (OR 2,97; 95%-KI: 1,06-8,33) (Bailey et al. 2011a).

3.3.3.4.3. Luftschadstoffe

Eine Reihe von Studien untersuchte die Assoziation von Leukämien im Kindesalter mit Luftschadstoffen, z.B. durch erhöhtes Verkehrsaufkommen. Einige Studien fanden ein erhöhtes Risiko für Leukämien im Kindesalter und der Exposition gegenüber verkehrsabhängigen Luftschadstoffen, insgesamt sind die Ergebnisse jedoch zu inkonsistent um einen ursächlichen Zusammenhang mit der Entstehung von Leukämien im Kindesalter herzustellen (McNally & Parker 2006; Pyatt & Hays 2010). Die Schwierigkeit bei solchen Untersuchungen liegt vor allem in der Expositionserhebung. Die meisten Studien nutzten hierfür Surrogatparameter wie Verkehrsdichte, Besitz eines Autos oder die Menge an verbrauchtem Benzin (Pyatt & Hays 2010).

Eine neuere Fall-Kontroll-Studie, welche eine Exposition gegenüber Luftschadstoffen durch die Benzinmenge (Tanken) operationalisierte, fand keine Assoziation mit dem Entstehen von ALL, wohl aber für die Benutzung eines Holzfeuerofens im Haus für ein Jahr vor der Schwangerschaft oder während der Schwangerschaft (OR: 1,41; 95%-KI: 1,02-1,94) sowie postnatal (OR 1,25; 95%-KI: 0,92-1,70) (Bailey et al. 2011).

Eine weitere Fall-Kontroll-Studie zeigte ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Leukämien im Kindesalter für das Wohnen in der Nähe (500m) einer Hauptverkehrsstraße (OR 1,2, 95%-KI: 1,0-1,5) sowie der NO₂-Konzentration >27,7µg/m³ am Wohnort (OR 2,0; 95%-KI: 1,0-3,6) (Amigou et al. 2011).

Trotz der steigenden Evidenz, dass Pestizide, Benzol und weitere Chemikalien(-gemische) ursächlich bei der Entstehung von Leukämien beteiligt sind, sind die Ergebnisse der bislang vorliegenden Studien inkonsistent, sowie durch das methodische Vorgehen limitiert. Probleme ergeben sich vor allem bei der Erhebung der Exposition, durch die oft geringen Fallzahlen oder durch Confounding (z.B. durch andere Chemikalien). Eine Verzerrung durch Publikationsbias kann ebenso nicht ausgeschlossen werden (Jurewicz & Hanke 2006; van Maele-Fabry et al. 2010; Pyatt & Hays 2010).

3.3.3.4.4. Tabakrauchexposition, Alkoholkonsum

Verschiedenen Fall-Kontroll-Studien sowie Kohortenstudien kamen in Bezug auf die Verursachung von Leukämien im Kindesalter im Zusammenhang mit der Tabakrauchexposition (durch den Vater oder durch die Mutter, sowie Rauchen während der Schwangerschaft) zu keinem eindeutigen Ergebnis. Somit kann Tabakrauch nicht als eindeutiger Risikofaktor für Leukämien im Kindesalter bezeichnet werden (Buffler et al. 2005; McNally 2006, Belson et al. 2007; Pyatt & Hays 2010). Mögliche Gründe für die widersprüchlichen Ergebnisse könnten unter Umständen durch Missklassifikation (Underreporting des Rauchens während der Schwangerschaft) oder Bias entstanden sein.

In Bezug auf Alkoholkonsum während der Schwangerschaft kommen verschiedene Studien zu keinem einheitlichen Ergebnis. So fanden einige Studien ein erhöhtes Risiko für Leukämien in der Kindheit, wenn die Mutter während der Schwangerschaft Alkohol zu sich genommen hat (Belson et al. 2007), eine weitere Studie aus Kanada fand in diesem Zusammenhang ein vermindertes Risiko für ALL in der Kindheit (McNally et al. 2006).

3.3.3.4.5. Antibiotika-Einnahme

Eine neuere Fall-Kontroll-Studie aus Deutschland zeigte für die mütterliche Einnahme von Antibiotika während der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko sowohl für ALL (OR: 1,47; 95%-KI: 1,06-2,04) als auch für AML (OR 3,21; 95%-KI: 1,83-5,62) (Kaatsch et al. 2010).

3.3.3.5 Sozialstatus

Ein Review von Poole et al. 2006 zum sozioökonomischen Status und dem Risiko von Leukämien in der Kindheit zu 47 publizierten Studien bis einschließlich August 2002, fand etwa gleich viele Studien, die entweder eine positive oder eine negative Assoziation aufzeigten, andere fanden keine Assoziation (Poole et al. 2006).

Ein neueres Review von Adam et al. 2008 für den Zeitraum September 2002 bis April 2008 zu sieben eingeschlossenen Studien konnte keine eindeutige negative oder positive Assoziation des sozioökonomischen Status mit dem Risiko für Leukämien im Kindesalter feststellen (Adam et al. 2008).

Insgesamt weisen die Ergebnisse von Studien zum sozioökonomischen Status und Leukämien im Kindesalter, publiziert vor und nach 2003, eine große Heterogenität hinsichtlich Herangehensweisen und Ergebnissen auf. Es gibt keine klare Evidenz, dass der sozioökonomische Status mit dem Risiko für Leukämien im Kindesalter assoziiert ist.

3.3.3.6 Geburtsgewicht

Verschiedene Kohorten-, Fall-Kontroll-Studien sowie eine Meta-Analyse (18 Studien; Publikationszeitraum 1962-2002) fanden ein erhöhtes Risiko für Leukämien in der Kindheit (insbesondere für ALL) bei höherem Geburtsgewicht (>3,5-4,0kg). Einige dieser Studien (einschließlich der Meta-Analyse) zeigten eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Erhöhung um je 1,0kg des Geburtsgewichts für ALL (McNally 2006; Tower & Spector 2007).

Zwei neuere Fall-Kontroll-Studien aus Brasilien und UK bestätigen die letztgenannten Ergebnisse. Rangel et al. 2010 fanden ein erhöhtes Risiko für Leukämien im Kindesalter

bei einem Geburtsgewicht von >4,0kg (OR 1,86; 95%-KI: 1,04-3,30). O'Neill et al. 2012 beobachteten je 0,5kg erhöhtem Geburtsgewicht ein OR für ALL von 1,08 (95%-KI: 1,05-1,12).

3.3.3.7 Geschlecht

Bezogen auf sämtliche Formen der Leukämie entwickeln Mädchen im Vergleich zu Jungen häufiger eine Leukämie (Belson et al. 2007). Für ALL wurde festgestellt, dass Jungen häufiger als Mädchen betroffen sind (1,2:1) (Ziegelberger et al 2011a; Belson et al 2007).

3.3.3.8 Mütterliche Ernährung während der Schwangerschaft

Eine kleine Fall-Kontroll-Studie fand ein erhöhtes Risiko für AML in der Kindheit, nicht aber für ALL in der Kindheit, wenn Mütter Lebensmittel mit Topoisomerase-II-Hemmstoffen wie beispielsweise getrocknetes Gemüse oder Gemüse in Dosen, Früchte, Sojaprodukte, Kaffee, Wein, Tee oder Kakao verzehrt hatten. Lebensmittel, die diese Stoffe enthalten, könnten über die Plazenta absorbiert werden und stehen in Verdacht, Schäden an der DNA zu verursachen (Tower & Spector 2007; McNally & Parker 2006). Eine andere Studie wiederum fand einen protektiven Effekt, wenn Mütter 12 Monate vor ihrer Schwangerschaft Gemüse, Früchte oder proteinhaltige Lebensmitteln verzehrt hatten (McNally & Parker 2006).

Eine neue Fall-Kontroll-Studie aus Australien fand keine Assoziation zwischen mütterlichem Kaffee- oder Teekonsum während der Schwangerschaft und der Entstehung von ALL (Milne et al. 2011)

3.3.3.9 Kindliche Ernährung

Ebenso ein protektiver Effekt wurde durch eine Fall-Kontroll-Studie bei Kindern beobachtet, die in den ersten zwei Lebensjahren regelmäßig Orangen, Bananen sowie Orangensaft verzehrt hatten (McNally et al. 2006; Buffler et al. 2005). Verschiedene Studien untersuchten den Effekt von haltbargemachten Fleischsorten (z.B. Schinken, Würstchen, Hot Dogs) auf die Entstehung von Leukämie. Die Mehrheit dieser Studien fand keine Assoziation zwischen dem Verzehr von haltbargemachten Fleischsorten und dem Risiko für Leukämie. Eine Studie fand allerdings ein erhöhtes Risiko für Leukämie bei Verzehr von 12 oder mehr Hot Dogs pro Monat (Buffler et al. 2005).

Bei allen diesen Studien wurden Angaben zur Ernährung mittels Fragebogen erhoben, dies lässt den Schluss zu, dass die Ergebnisse höchstwahrscheinlich durch Recall-Bias beeinflusst wurden.

3.3.3.10 Folsäure

Verschiedene Studien kommen in Bezug auf die Einnahme von Folsäurepräparaten (präkonzeptionell und während der Schwangerschaft) und dem Risiko für Leukämien im Kindesalter zu keinem eindeutigen Ergebnis. Vermutet wird aber ein schützender Effekt durch die Einnahme von Folsäurepräparaten (Buffler et al. 2005; Tower & Spector 2007, de Klerk & Milne 2008).

Eine kürzlich erschienene Fall-Kontroll-Studie aus Australien konnte jedoch nur schwache Evidenz für einen protektiven Effekt bei präkonzeptioneller Einnahme von Folsäurepräparaten finden, kein Zusammenhang zeigte sich für die pränatale Einnahme von Folsäurepräparaten und ALL (Milne et al. 2010).

3.3.3.11 Veränderungen des Abwehrsystems

3.3.3.11.1 Infektionen und Immunisierung

In den letzten Jahren wurde durch die Forschung ein möglicher Zusammenhang von Infektionen und Immunisierung mit der Entstehung von Leukämien in der Kindheit untersucht. In diesem Zusammenhang wurden drei verschiedene epidemiologische Hypothesen aufgestellt:

3.3.3.11.2 Greaves-Hypothese

Bei der Greaves-Hypothese wird davon ausgegangen, dass die Entstehung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) in zwei unabhängigen Stufen (2-Hit-Modell) abläuft. Danach entsteht die B-Zell-Vorstufe aus mindestens zwei unabhängigen Genveränderungen, nach welchen die Leukämie zum Ausbruch kommt. Die erste Mutation ereignet sich bereits *in utero* oder kurz nach der Geburt und führt zu einer präleukämischen Veränderung. Zum Ausbruch der Leukämie kommt es aber erst nach einem zweiten Ereignis in den ersten Lebensjahren, wobei möglicherweise die vorgeschädigten Blutzellen weitere Zellveränderungen erfahren. Hierbei könnten Infektionen in der frühen Kindheit eine wichtige Rolle spielen, infolge deren es zu einer Überreaktion des Immunsystems auf einen herkömmlichen Erreger kommt (Greaves 1988; Greaves 2006).

3.3.3.11.3 Clusterbildung, Bevölkerungsdurchmischung-, -bewegungen und -dichte (Kinlen-Hypothese)

Insbesondere durch Untersuchungen des schottischen Epidemiologen L. Kinlen ist bekannt, dass sich Leukämien im Kindesalter an gewissen Orten häufen (Clusterbildung). Damit in Zusammenhang stehen könnte die Infektion mit einem spezifischen Leukämie-auslösenden Erreger. Die Bildung von Clustern führt Kinlen auf Bevölkerungsbewegungen bzw. -durchmischungen (Population Mixing) zurück, insbesondere durch vermehrtes Zuwandern von außen in ursprünglich isolierte Gebiete. Dabei kommen Personen mit dem Erreger in Kontakt, die vorher keine Resistenzen entwickeln konnten (Kinlen 1988; Kinlen 1995).

In einer kürzlich erschienenen Übersicht von L. Kinlen wird der aktuelle Kenntnisstand zur Hypothese des Auftretens von Leukämieclustern bzw. die Leukämieinzidenz in Zusammenhang mit der Bevölkerungsdurchmischung (Population Mixing) zusammengefasst. Obwohl bislang nicht ausreichend bewiesen ist, dass Infektionen bzw. Immunisierung ursächlich zur Leukämieentstehung beitragen, wurde doch durch 12 verschiedene Studien aus 6 verschiedenen Ländern ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Leukämien im Kindesalter in Clustern und Populationsdurchmischungen in ländlichen Gebieten gefunden. Kinlen untersuchte einen

möglichen Zusammenhang beispielsweise anhand von kriegsbedingter Evakuierung von Kindern in ländliche Gebiete, Zuwanderung von Soldaten in ländliche Gebiete in der Nachkriegszeit, Population Mixing in ländlichen Gebieten (Dounreay) an der Nordküste Schottlands als Folge der Entdeckung der Ölfelder in der Nordsee und den damit verbundenen Arbeitsbedingungen sowie Population Mixing auf den Orkney- und Shetland-Inseln. Weitere Studien anderer Autoren zum Population Mixing bestätigen eine mögliche infektiöse Ursache bei Leukämien im Kindesalter in Ontario (Kanada), New Territories (Hong Kong), in der Nähe von La Hague (Frankreich), in Griechenland und den USA. Kinlen sieht starke Evidenz, dass das ‚Population Mixing‘ ebenfalls für das erhöhte Auftreten von Leukämien im Kindesalter bei Sellafield, Dounreay als auch in La Hague verantwortlich sein könnte (Kinlen 2011).

3.3.3.11.4 Smith-Hypothese

Auch bei dieser Hypothese steht die Infektion mit einem Erreger *in utero* im Vordergrund und wird als mögliche Ursache für Leukämie im Kindesalter diskutiert (Smith 1997).

3.3.3.11.5 (Früh-) Kindliche und mütterliche Infektionen während der Schwangerschaft

Infektionen während der Kindheit in Zusammenhang mit der Entstehung von Leukämien wurden vielfach untersucht. Insgesamt fanden verschiedene Studien sowohl einen protektiven Effekt von Infektionen in der Kindheit, insbesondere während des ersten Lebensjahres, als auch ein erhöhtes Risiko für Leukämien im Kindesalter. Insgesamt stellt sich ein sehr widersprüchliches Bild dar (McNally & Eden 2004).

Ebenso widersprüchlich werden mütterliche Infektionen während der Schwangerschaft in Zusammenhang mit der Entstehung von Leukämien in der Kindheit diskutiert.

Insbesondere untersucht wurden in diesem Kontext die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus und Infektionen des unteren Genitaltraktes, bei welchen ein erhöhtes Risiko festgestellt wurde (McNally & Eden 2004)

Leukämien im Kindesalter sind durch das Auftreten wiederkehrender chromosomaler Translokationen gekennzeichnet. Dabei könnte die Infektion mit einem *bestimmten* Virus eine Rolle spielen. Der Versuch, ein Leukämie-auslösendes Virus in Zusammenhang mit der Kinlen-Hypothese zu identifizieren, ist bislang nicht erfolgreich gewesen (McNally & Eden 2004). Zu möglichen Viren, die bislang mit der Entstehung von Leukämien in Verbindung gebracht worden sind, zählen das Epstein-Barr-Virus, das T-Zell-Leukämie/Lymphom-Virus Typ I (HTLV1) und das humane Herpesvirus Typ 8 (HHV-8). Aber auch Bakterien wie *Helicobacter pylori* wurden als möglicherweise leukämieauslösend untersucht. Zur Hausen benennt Evidenz dafür, dass die Infektion mit einem Polyomavirus möglicherweise ursächlich zur Leukämieentstehung beiträgt (zur Hausen 2009).

3.3.3.11.6 Stillen

Die Datenlage stellt sich auch in Bezug auf das Stillverhalten widersprüchlich dar. Wenn auch verschiedene Fall-Kontroll-Studien sowie Kohortenstudien zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen, gibt es in der Gesamtsicht eher Hinweise darauf, dass sich das Stillen protektiv auf die Entstehung von Leukämien in der Kindheit auswirkt (McNally &

Parker 2006; McNally & Eden 2004). Dies gilt vor allem, wenn das Stillen über längere Zeiträume erfolgte (Martin et al. 2005). Vermutet wird, dass durch das Stillen eine frühe Exposition mit bestimmten Erregern durch den engen Mutter-Kind-Kontakt sowie ein passiver Transfer von Antikörpern zu einem protektiven Effekt beitragen (McNally & Eden 2004).

3.3.3.11.7 Soziale Kontakte von Kindern

Im Einklang mit der Greaves-Hypothese wird vermutet, dass durch einen frühen Kontakt mit anderen Kindern die Exposition mit bestimmten viralen, parasitären und bakteriellen Erregern erhöht wird. Daher können beispielsweise eine frühe Kindertagesbetreuung, die Geburtenreihenfolge oder die Anzahl älterer Geschwister als Expositionssurrogate für Infektionen und Immunisierung genutzt werden. Die Mehrheit der Studien zu Kindertagesbetreuung konnte einen protektiven Effekt in Bezug auf das Leukämierisiko in der Kindheit bescheinigen, einige fanden keinen Einfluss, keine der Studien fand ein erhöhtes Risiko. Die Ergebnisse der verschiedenen Studien sind jedoch durch Heterogenität geprägt und Bias durch unterschiedliche soziale Schichtzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden (McNally & Eden 2004).

Eine Übersicht von Ma et al. 2009 zeigte, dass die Betreuung in einer Kindertagesstätte mit einem geringeren Risiko für Leukämien im Kindesalter assoziiert ist. Dies bestätigten sowohl Ergebnisse der Northern California Childhood Leukemia Study (NCCLS) (OR: 0,42; 95%-KI:0,11-0,99), als auch eine zusätzlich durchgeführte Meta-Analyse von 14 weiteren Studien zu diesem Zusammenhang (OR: 0,77; 95%-KI: 0,66-0,88) (Ma et al. 2009).

Studien zur Geburtenreihenfolge und dem Risiko für Leukämien im Kindesalter bestätigen weitestgehend die genannten Ergebnisse (McNally & Eden 2004).

3.3.3.11.8 Allergien

Allergien können als Indikator für ein hyperaktives Immunsystem gesehen werden und möglicherweise risikovermindernd auf die Entstehung von Leukämien im Kindesalter wirken. Die Mehrheit der Studien, die sich mit Allergien und dem Auftreten von Leukämien im Kindesalter befasst hat, liefert Hinweise darauf, dass das Vorhandensein von Allergien mit einem verminderten Leukämierisiko assoziiert ist (McNally et al 2006).

3.3.3.11.9 Impfungen

Durch verschiedene Studien wurde untersucht welche Rolle Impfungen bei der Entstehung von Leukämien spielen; die Ergebnisse sind uneinheitlich. So wird von protektiven, aber auch risikoerhöhenden Effekten, aber auch von Studien ohne Hinweise auf eine Assoziation berichtet (Ma et al. 2009; McNally & Eden 2004).

3.3.3.12 In-vitro-Fertilisation

Eine kürzlich erschienene Fall-Kontroll-Studie, die Daten aus Griechenland und Schweden herangezogen hat, zeigte für Kinder <3,8 Jahre (OR 2,58; 95%-KI: 1,37-4,84) und für

Kinder <2 Jahre (OR 4,29; 95%-KI: 1,49-12,37) ein erhöhtes Risiko für ALL als Folge von In-vitro-Fertilisation (Petridou et al. 2011).

In Tabellen 9 und 10 sind bekannte und vermutete umweltbezogene Risikofaktoren für Leukämien im Kindesalter dargestellt.

3.3.3.13 Angeborene und genetische Faktoren

Genetische Prädispositionen scheinen bei der Leukämieentstehung eine wichtige Rolle zu spielen. Die akute lymphatische Leukämie (ALL) bei Kindern ist gekennzeichnet durch das Auftreten wiederkehrender chromosomaler Translokationen. Ein solches Ereignis scheint der erste Anstoß zu sein, damit sich eine normale hämatopoietische Vorläufer- oder Stammzelle in eine prä-leukämische Zelle umwandelt. Durch die Genforschung sind bereits verschiedene Gene untersucht worden, die verdächtigt werden, bei der Leukämieentstehung von Bedeutung zu sein.. Durch „genome-wide association studies“ (GWASs) wurden bereits verschiedene Genvarianten untersucht und identifiziert. Die Untersuchung bestimmter Gene in Zusammenhang mit der Leukämieentstehung sowie Gen-Umwelt-Interaktionen stehen allerdings noch ganz am Anfang und es sind bislang wenig gesicherte Erkenntnisse vorhanden.

3.3.3.13.1 Genetische Prädisposition

Es ist aus der Forschung hinreichend bekannt, dass bestimmte Erberkrankungen wie z.B. das Down-Syndrom zu einem erhöhten Risiko für Leukämien im Kindesalter führen (Ross et al. 2005; McNally & Eden 2004). Weitere Erberkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für Leukämien im Kindesalter assoziiert sind, stellen Neurofibromatose Typ I, das Louis-Bar-Syndrom (Ataxia teleangiectatica), die Fanconi-Anämie oder die erbliche Immundefizienz dar. Diese Erbkrankheiten sind allerdings nur für einen Anteil von <5% der Leukämiefälle in der Kindheit verantwortlich (McNally & Eden 2004).

Eine neuere Fall-Kontroll-Studie zeigte, dass die Ethnizität bei der Leukämieentstehung ebenso eine Rolle spielt. So haben Kinder schwarzer Eltern gegenüber Kinder beidseitig weißer Eltern (OR 0,39; 95%-KI: 0,31-0,49) sowie Kinder von ethnisch gemischten Eltern gegenüber „weißen“ Kindern (OR 0,58; 95%-KI: 0,37-0,91) scheinbar ein geringeres Risiko für die Entstehung von ALL (Chow et al. 2010).

3.3.3.13.2 Gen-Umweltinteraktionen

Die Evaluation von Gen-Umweltinteraktionen, um mögliche Interaktionen zwischen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen auf die Entstehung von Leukämien im Kindesalter zu untersuchen, hat bislang zu wenig gesicherten Erkenntnissen geführt. Durch Infante-Rivard et al. wurde eine Interaktion mit einer Variante des CYP1A1-Allels bei Müttern, die rauchten, gefunden. Vermutet wird in diesem Zusammenhang ein erhöhtes Risiko für ALL. Eine weitere Studie derselben Autoren vermutet ebenfalls eine Interaktion zwischen Varianten des CYP1A1m1 und m2-Allels in Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Pestiziden und ALL (Infante-Rivard 2008, Buffler et al. 2005).

In Tabelle 11 sind die wichtigsten (vermuteten) genetischen Risikofaktoren für Leukämien im Kindesalter dargestellt. In Tabelle 12 sind Reviews zu genetischen Risikofaktoren für Leukämien im Kindesalter zusammengestellt.

Tabelle 9: Eingeschlossene Reviews zu Risikofaktoren für Leukämien in der Kindheit

Erstautor, Jahr	Art und Anzahl der eingeschlossenen Studien	Zeitraum	Land	Risikofaktor(en)	Hauptergebnis(se)
Belson et al. 2007	Review Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Meta-Analyse N=k.A.	Keine Angabe	USA	Ionisierende Strahlung Chemikalien Alkohol-, Tabak- und Drogenkonsum Genetik Infektionen & Population Mixing	Ionisierende Strahlung (in geringerem Maße auch Benzol) kann bislang als einziger bewiesener Risikofaktor für Leukämien in der Kindheit angesehen werden. Die Erhebung weiterer Risikofaktoren ist insbesondere erschwert durch Confounding und dem Fehlen von prospektiven Forschungsansätzen.
McNally & Parker 2006	Review Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Record-Linkage N=k.A.	1998-2006	UK	Ionisierende Strahlung EMF Chemikalien Tabakrauchexposition Alkoholkonsum Ernährung Infektionen Stillen Geburtsgewicht Allergien	Inkonsistente Ergebnisse in Bezug auf präkonzeptionelle, prä- und postnatale Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Exposition gegenüber EMF, häuslichem Radon, verschiedenen Chemikalien(-gemischen), elterlicher Alkohol- und Tabakkonsum . Hinweise, dass Stillen sowie das Vorhandensein von Allergien protektiv auf die Entstehung von Leukämien im Kindesalter wirkt. Ein höheres Geburtsgewicht scheint zu einem erhöhten Risiko für Leukämien im Kindesalter zu führen
Buffler et al. 2005.	Review Keine weiteren Angaben	Keine Angabe	USA	Ionisierende Strahlung EMF Chemikalien	Inkonsistente Ergebnisse zu präkonzeptioneller, prä- und postnataler Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Tabakrauch, verschiedenen Chemikalien(-gemischen) sowie EMF.

				Tabakrauchexposition Ernährung Infektionen und Allergien SES Genetische Prädisposition Gen-Umwelt-Interaktion	Vermutet wird protektiver Effekt durch den regelmäßigen Verzehr von Früchten in den ersten zwei Lebensjahren.
Laurier et al. 2008	Review Scopus, Pubmed Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Ökologische Studien Multi-site cluster studies N= keine Angabe	Keine Angabe	Frankreich	Ionisierende Strahlung	Bislang gibt es aufgrund der geringen effektiven Strahlendosis durch Kernkraftwerke bzw. von Kernkraftwerken ausgestoßenen Chemikalien keine Evidenz, dass das Wohnen in der Nähe von Kernkraftwerken ursächlich für das gehäufte Auftreten von Leukämien im Kindesalter verantwortlich sein könnte.
Kinlen et al. 2011	Review	Keine Angabe	UK	Ionisierende Strahlung Population Mixing	Es ist bislang nicht ausreichend bewiesen, dass Infektionen bzw. Immunisierung ursächlich zur Leukämieentstehung beitragen. Jedoch wurde durch 12 verschiedene Studien aus 6 verschiedenen Ländern ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Leukämien im Kindesalter in Clustern und Populationsdurchmischungen in ländlichen Gebieten gefunden.
Raaschou-Nielsen et al. 2008	Review Fall-Kontroll-Studien Ökologische Studien	Keine Angabe	Dänemark	häusliches Radon	In den 12 eingeschlossenen ökologischen Studien zeigte sich eine höhere Inzidenz und Mortalitätsrate für Leukämien im Kindesalter in Gebieten mit durchschnittlicher höherer häuslicher Radonkonzentration. Die sieben eingeschlossenen Fall-Kontroll-

	N=19 (12 ökologische Studien; 7 Fall-Kontroll-Studien)				Studien kamen zu inkonsistenten Ergebnissen und konnten die Ergebnisse nicht bestätigen.
Schulze-Rath et al. 2008	Review Pubmed, Current Contents, Cochrane Library, Scirus, Medpilot, Deutsches Medizin-Forum, Kinderkrebsinfo Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien N=25 (19 Fall-Kontroll-Studien; 6 Kohortenstudien)	1990-2006	Deutschland	Prä- und postnatale Röntgenstrahlung	Ergebnisse verschiedener Fall-Kontroll- sowie Kohortenstudien sind inkonsistent. In neun eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien konnte keine Assoziation zwischen pränataler Exposition gegenüber diagnostischen Röntgenuntersuchungen und einem erhöhten Risiko für Leukämien im Kindesalter gefunden werden. Vier weitere Studien zeigten widersprüchliche Ergebnisse für eine postnatale Exposition gegenüber Röntgenstrahlung.
Latino-Martel et al. 2012	Review und Meta-Analyse Pubmed Fall-Kontroll-Studien N=21	Bis 2009	UK	Alkoholkonsum während der Schwangerschaft (Ja vs. Nein)	Meta-Analyse: AML OR: 1,56 (1,13-2,15) ALL OR: keine Assoziation Evidenz, dass Alkoholkonsum während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für AML, jedoch nicht für ALL assoziiert ist.
Adam et al. 2008	Review Pubmed N=7	2002-2008	Schweiz	SES	Keine Evidenz, dass der sozioökonomische Status mit der Entstehung von Leukämien im Kindesalter assoziiert ist.
Poole et al. 2006	Review Pubmed, Psycinfo, ERIC N=73	Bis 2002	USA	SES	Keine Evidenz, dass der sozioökonomische Status mit der Entstehung von Leukämien im Kindesalter assoziiert ist.

De Klerk et al. 2008	Literaturübersicht	Keine Angabe	Australien	Ernährung Intrauterines Wachstum	Ein höheres Geburtsgewicht scheint mit einem erhöhten Risiko für Leukämien im Kindesalter assoziiert zu sein. Hinweise, dass die Einnahme von Folsäurepräparaten während der Schwangerschaft protektiv auf die Entstehung von Leukämien im Kindesalter wirkt.
Tower & Spector 2007	Literaturübersicht	Keine Angabe	USA	Ernährung Geburtsgewicht	Evidenz, dass ein höheres Geburtsgewicht >3,5/ >4,5 kg mit einem erhöhten Risiko für Leukämien im Kindesalter assoziiert ist. Der Verzehr von Lebensmitteln mit Topoisomerase-II-Hemmstoffen während der Schwangerschaft scheint mit einem erhöhten Risiko für Leukämien im Kindesalter assoziiert zu sein. Hinweise, dass die Einnahme von Folsäurepräparaten während der Schwangerschaft protektiv auf die Entstehung von Leukämien im Kindesalter wirkt.
McNally & Eden 2004	Review Pubmed Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien RCT N=keine Angabe	1998-2004	UK	Infektionen Population Mixing Stillen	Bislang konnte kein Leukämie-auslösender Virus identifiziert werden. Mütterliche Infektionen während der Schwangerschaft scheinen mit einem erhöhten Risiko für Leukämien im Kindesalter assoziiert zu sein, während Kindertagesbetreuung sowie Stillen protektiv zu wirken scheinen.
Ma et al. 2009	Review Ergebnisse der Northern California Childhood Leukemia Study (NCCLS) und Meta-Analyse zu weiteren Studien	Keine Angabe	USA	Infektionen	Betreuung in einer Kindertagesstätte ist mit einem geringeren Risiko für Leukämien im Kindesalter assoziiert (OR: 0,42; 95%-KI:0,11-0,99) (NCCLS).Eine Meta-Analyse von 14 Studien bestätigte diesen protektiven Effekt (OR: 0,77; 95%-KI: 0,66-0,88). Inkonsistente Ergebnisse für Impfungen im Kindesalter.

Zur Hausen 2009	Review Keine weiteren Angaben		Deutschland	Infektionen	Mit der Leukämieentstehung in Verbindung gebrachte Viren: Epstein-Barr-Virus, T-Zell-Leukämie/ Lymphom-Virus Typ I (HTLV1), humanes Herpesvirus Typ 8 (HHV-8) sowie Helicobacter pylori. Evidenz, dass die Infektion mit einem Polyomavirus möglicherweise ursächlich zur Leukämieentstehung beiträgt.
Martin et al. 2005	Review und Meta-Analyse MEDLINE N=49	Bis April 2005	UK	Stillen	Insgesamt Hinweise, dass durch das Stillen, insbesondere wenn es über längere Zeiträume erfolgte, ein protektiver Effekt in Bezug auf die Entstehung von Leukämien im Kindesalter zu verzeichnen ist.
Infante-Rivard et al. 2008	Review Keine weiteren Angaben	1998- 2008	Kanada	Chemikalien	Insgesamt wurde mehrheitlich keine Evidenz für einen starken Zusammenhang von Leukämien im Kindesalter und der Exposition durch verschiedene Chemikalien gefunden. Weitere Forschung sollte sich insbesondere mit Gen-Umweltinteraktionen befassen.
Pyatt et al. 2010	Review Pubmed, MEDLINE, ISI Web of Knowledge, N=?	Keine Angabe	USA	Benzol	Es gibt keine klare Evidenz, dass die Exposition gegenüber Benzol bzw. benzolhaltigen Produkten (präkonzeptionell, pränatal, postnatal) zu einem erhöhten Risiko für Leukämien im Kindesalter führt.
Jurewicz et al. 2006?	Review Pubmed, MEDLINE, EBSCO N=NA	1998- 2005	Polen	Pestizide	Steigende Evidenz, dass Pestizide ursächlich mit der Entstehung von Leukämien assoziiert sind. Ergebnisse sind durch Studiendesign, geringe Fallzahl etc. limitiert.
Van Maele-Fabry et al. 2010	Review N=25	1985- 2008	Belgien	Pestizide	Die mütterliche Exposition am Arbeitsplatz scheint mit einem erhöhten Risiko für Leukämien im Kindesalter assoziiert zu sein (mRR: 1.62; 95%-KI: 1,22-2,16), nicht aber die elterliche

					Exposition durch einen Arbeitsplatz in der Landwirtschaft oder die väterliche Exposition.
Vinson et al. 2011	Meta-Analyse N=40 (38 Fall-Kontroll-Studien; 2 Kohortenstudien)	1985-2008	Frankreich	Pestizide	Die Meta-Analyse der Kohortenstudien allein konnte keine Assoziation zeigen. Die Meta-Analyse aller Studien (N=40) zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko für Lymphome sowie für Leukämien im Kindesalter, wenn eine mütterliche Exposition mit Pestiziden während der Schwangerschaft vorlag.
Kheifets et al. 2005	Review N=18	Bis 2005	USA	EMF	Hinweise, dass niederfrequente Magnetfelder kanzerogen wirken können. Die Untersuchung von nicht-ionisierender Strahlung steht allerdings noch am Anfang.
Schüz et al. 2008	Review N=9	Keine Angabe	Schweden	EMF	Hinweise, dass niederfrequente Magnetfelder kanzerogen wirken, für hochfrequente elektromagnetische Felder von TV oder Radiosendern gibt es keine klare Evidenz für einen Zusammenhang mit der Entstehung von Leukämien im Kindesalter. Insgesamt wird der Beitrag zur Leukämieinzidenz durch EMF als eher gering eingeschätzt.
Calvente et al. 2010	Review	1979-2008	Spanien	EMF	Keine klare Evidenz für einen Zusammenhang von nicht-ionisierender Strahlung durch hoch- und niederfrequente elektromagnetische Felder und der Entstehung von Leukämien im Kindesalter. Es gibt jedoch durch verschiedene Studien Hinweise auf einen ursächlichen Zusammenhang mit niederfrequenten Magnetfeldern.
Brain et al. 2003	Review Keine weiteren Angaben	Keine Angabe	USA	EMF	Keine klare Evidenz für einen Zusammenhang von nicht-ionisierender Strahlung durch hoch- und niederfrequente elektromagnetische Felder und der Entstehung von Leukämien im Kindesalter. Es gibt jedoch durch verschiedene Studien Hinweise auf einen ursächlichen Zusammenhang durch niederfrequente Magnetfelder.

Tabelle 10: Übersicht zu neueren Studien für Risikofaktoren von Leukämien im Kindesalter (Zeitraum: Jan 2010- Feb 2012)

Erstautor, Jahr	Erkrankung	Studienpopulation, Zeitraum	Land	Studiendesign	Exposition	Expositionsfenster	Risikoschätzer (95%-KI)
Reid et al. 2011	ALL	Mütter: 379 Fälle; 854 Kontrollen Väter: 328 Fälle; 748 Kontrollen 2003-2006	Australien	Fall-Kontroll-Studie	Elterliche Exposition EMF	präkonzeptionell pränatal	Keine Assoziation
Hug et al. 2010	NHL ZNS Tumoren ALL Andere solide Tumoren	2.049 Fälle 2.382 Kontrollen 1992-1997	Deutschland	Fall-Kontroll-Studie	Elterliche Exposition ELF-MF	präkonzeptionell	Keine Assoziation
Kroll et al. 2011	Leukämien im Kindesalter	N=11.940 1976-2005	UK	Fall-Kontroll-Studie	SES	-	Evidenz, dass die Leukämieinzidenz in relativ wohlhabenden Gemeinden höher ist.
Rangel et al. 2010	Leukämien im Kindesalter NHL Wilms Tumoren	410 Fälle 1.575 Kontrollen 1980-2007	Brasilien	Fall-Kontroll-Studie	Geburtsgewicht	-	OR 2,5 (1,72-3,63) für alle Krebsarten; OR 1,86 (1,04-3,30) für Leukämie bei einem Geburtsgewicht von >4,0kg

O'Neill et al. 2012	Leukämien im Kindesalter	7.826 Fälle 10.785 Kontrollen 1980-2007	UK	Fall-Kontroll-Studie	Geburtsgewicht	-	Je 0,5kg Geburtsgewicht mehr: OR gesamt: 0,07 (1,04-1,10) OR ALL: 1,08 (1,05-1,12)
Hammer et al. 2011	Krebs im Kindesalter	78.527 1976-2003	Deutschland	Kohortenstudie	Röntgenstrahlung	postnatal	Leukämie und Lymphome: SIR 1,05 (0,74-1,45)
Rajaraman et al. 2011	Leukämie NHL ZNS Tumoren	2.690 Fälle 4.858 Kontrollen 1992-1996	UK	Fall-Kontroll-Studie	Röntgenstrahlung und Ultraschalluntersuchungen	Pränatal postnatal	Ultraschalluntersuchungen: keine Assoziation Röntgenuntersuchungen <i>in utero</i> : OR 1,14 (0,90-1,45) für alle Krebsarten OR 1,36 (0,91-2,02) Leukämien Postnatal: keine Assoziation
Bartley et al. 2010	Leukämien im Kindesalter	827 Fälle 1.089 Kontrollen 1995-2008	USA	Fall-Kontroll-Studie	Röntgenstrahlung	präkonzeptionell pränatal postnatal	Postnatal: >3 Röntgenuntersuchungen: OR ALL: 1,85 (1,12-2,79) AML: keine Assoziation Präkonzeptionell/ pränatal: Keine Assoziation

Bailey et al. 2012	ALL	389 Fälle 876 Kontrollen 2003-2007	Australien	Fall-Kontroll-Studie Meta-Analyse	Röntgenstrahlung	Präkonzeptionell Pränatal postnatal	Präkonzeptionelle mütterlich: Keine Assoziation Postnatal: Keine Assoziation präkonzeptionell väterlich: OR 1,17 (0,88-1,55) für Röntgenuntersuchungen gesamt OR 1,47 (0,98-2,21) für >1 Röntgenuntersuchung OR 3,56 (1,59-7,98) für intravenöses Pyelogramm Meta-Analyse: OR 1,17 (0,92-1,48) für väterliche präkonzeptionelle Röntgenuntersuchungen
Petridou et al. 2011	Leukämien im Kindesalter	Griechenland 1996-2008: 1.091 Fälle 1.091 Kontrollen Schweden 1995-2007: 591 Fälle 5.910 Kontrollen	Griechenland Schweden	Fall-Kontroll-Studie	Künstliche Befruchtung	-	Kombinierte Studien: OR ALL: 2,58 (1,37-4,84) für Kinder <3,8 Jahre OR ALL: 4,29 (1,49-12,37) für Kinder <2 Jahre

1996-2008							
Milne et al. 2011	ALL	337 Fälle 697 Kontrollen 2003-2007	Australien	Fall-Kontroll-Studie	Mütterlicher Kaffee- und Teekonsum	pränatal	OR Kaffee: 0,89 (0,61-1,30) OR Tee: 0,82 (0,56-1,18)
Milne et al. 2010	ALL	416 Fälle 1.361 Kontrollen 2003-2007	Australien	Fall-Kontroll-Studie Meta-Analyse	Supplementation mit Folsäure	Präkonzeptionell pränatal	Präkonzeptionell: Schwache Evidenz für protektiven Effekt Pränatal: keine Assoziation Meta-Analyse: OR 1,06 (0,77-1,48)
Kaatsch et al. 2010	Krebs im Kindesalter	1.867 Fälle 2.057 Kontrollen 1992-1994	Deutschland	Fall-Kontroll-Studie	Mütterliche Antibiotika-Einnahme	Pränatal	OR ALL: 1,47 (1,06-2,04) OR AML: 3,21 (1,83-5,62) OR Burkitt-Lymphom: 5,89 (1,47-23,69)
Chow et al. 2010	Krebs im Kindesalter	13.249 Fälle 36.249 Kontrollen 1978-2004	USA	Fall-Kontroll-Studie	Ethnizität	-	OR ALL: 0,39 (0,31-0,49) für Schwarze OR ALL: 0,58 (0,37-0,91) für ethnisch gemischte gegenüber Weißen
Bailey et al. 2011	ALL	389 Fälle 876 Kontrollen 2003-2007	Australien	Fall-Kontroll-Studie	Chemikalien: Tanken Benutzung geschlossener Kamin/ Holzfeuerofen	präkonzeptionell pränatal postnatal	Tanken: keine Assoziation Kaminbenutzung 1 Jahr vor oder während der Schwangerschaft: OR 1,41 (1,02-1,94)

							Postnatal: Kaminbenutzung: OR 1,25 (0,92-1,70)
Bailey et al. 2011	ALL	389 Fälle 876 Kontrollen 2003-2007	Australien	Fall-Kontroll-Studie	Chemikalien: Farbanstrich innerhalb und außerhalb des Hauses Mittel zur Behandlung von Fußböden	präkonzeptionell pränatal postnatal	Mittel zur Behandlung von Fußböden: keine Assoziation Präkonzeptionell: Streichen von Wänden durch externe Personen: OR 2,37 (1,30-4,30) gesamt OR 3,07 (1,46-6,46) Streichen von >3 Räumen Streichen des Hauses im Außenbereich durch die Mutter mit ölbasierten Farben: OR 2,97 (1,06-8,33) Pränatal: OR 1,68 (1,01-2,80) Streichen von >3 Räumen
Amigou et al. 2011	Leukämien im Kindesalter	763 Fälle 1.681 Kontrollen 2003-2004	Frankreich	Fall-Kontroll-Studie	Chemikalien: Luftschadstoffe durch Verkehrsaufkommen (NO ₂ Konzentration)	-	Wohnen >27,7 µg/m ³ NO ₂ gegenüber <21,9 µg/m ³ NO ₂ : OR: 1,2 (1,0-1,5)

							Wohnen in der Nähe (500m) einer Hauptverkehrsstraße: OR 2,0 (1,0-3,6)
Bailey et al. 2010	ALL	388 Fälle 870 Kontrollen 2003-2006	Australien	Fall-Kontroll- Studie Meta-Analyse	Pestizide: Professionelle Schädlingsbekämpfung	präkonzeptionell pränatal postnatal	Präkonzeptionell: OR 1,19 (0,83-1,69) Pränatal: OR 1,30 (0,86-1,97) Postnatal: OR 1,24 (0,93-1,65) Meta-Analyse: OR pränatal 1,37 (1,00- 1,88)

Tabelle 11: Neuere Fall-Kontroll-Studien in Bezug auf genetischen Risikofaktoren für Leukämien im Kindesalter

Erstautor, Jahr	Erkrankung	Studienpopulation, Zeitraum	Land	Hauptergebnis
Almalte et al. 2011	Leukämien im Kindesalter	Keine Angabe	Kanada	Assoziation von Genvarianten (KIR) mit einem geringeren Risiko für ALL.
Borst et al. 2011	ALL	616 Fälle 203 Kontrollen	Dänemark	Die Ausprägung eines A Allels scheint das Risiko für ALL zu erhöhen OR: 1.64 (95% KI, 1.009-2.657)
Chan et al. 2011	ALL	185 Fälle 177 Kontrollen	Singapur	Insgesamt keine Assoziation Geschlechtsspezifische Analysen zeigten für Mädchen, dass GSTT1-null Genotyp mit einem erhöhten Risiko für ALL assoziiert war (OR = 2.20; p = 0.027), während GSTP1 1578AG Genotyp mit einem geringeren Risiko assoziiert war (OR = 0.43; p = 0.031).
Davis et al. 2010	Leukämien im Kindesalter	117 Fälle 414 Kontrollen (Neugeborene)	USA	Hinweise für ein geringeres Risiko für ALL beim männlichen Geschlecht für: SNP rs807212; pro Allel OR: 0.38, (95% KI: 0.22-0.64), P (trend) = 0.0002
Do et al. 2010	ALL	114 Fälle 388 Kontrollen (Neugeborene) Ausschließlich männlich	USA	Hinweise für ein erhöhtes Risiko für ALL beim männlichen Geschlecht für: IRF4 intron 4 SNP rs12203592; OR: 4.4, (95% KI=1.5-12.6, P=0.007).
Hosking et al. 2010	ALL	824 Fälle 2398 Kontrollen	UK	Keine Assoziation
Metayer et al. 2011	ALL	377 Fälle 448 Kontrollen	USA	Assoziation zwischen CBS, MTRR, TYMS/ENOFS und ALL. Die Einnahme von Folsäurepräparaten scheint die Assoziation von CBS, MTRR, und TYMS und ALL zu modifizieren.

Piwkham et al. 2011	ALL	66 Fälle 175 Kontrollen	USA	Zwei SNPs für MLL (rs525549 und rs6589664) sowie drei SNPs für EP300 (rs5758222, rs7286979 und rs20551) waren signifikant mit ALL (P = 0.001-0.04) assoziiert. Hinweise, dass die Assoziation zwischen ALL und üblichen Genvarianten (MLL, EP300) zwischen verschiedenen Ethnizitäten unterschiedlich ist.
Prasad et al. 2010	ALL	1384 Fälle 1877 Kontrollen	Deutschland UK	Hinweise für ein erhöhtes Risiko für ALL in Bezug auf folgende Genotypen: 7p12.2 (IKZF1); OR: 1.69 (P = 7.51 x10(-22)) 10q21.2 (ARIDB5); OR: 1.80 (P = 5.90 x 10(-28)) 14q11.2 (CEBPE); OR: 1.27 (P = 4.90 x 10(-6))
Stanczyk et al. 2011	ALL	97 Fälle 131 Kontrollen	Polen	Erhöhtes Risiko für ALL bei Vorliegen kombinierter Genotypen Arg/Gln-Cys/Cys / XRCC1/OGG1 (OR 3.83) sowie Cys/Cys-Tyr/Tyr / OGG1/MUTYH (OR 6.75) Protektiver Effekt für ALL bei Vorliegen von kombinierten Genotypen Arg/Arg-Ser/Ser / XRCC1/OGG1 (OR 0.40) sowie Ser/Ser-Tyr/Tyr / OGG1/MUTYH (OR 0.43)
Swinney et al. 2011	ALL	Keine Angabe	USA	CYP1A1*2C (OR 2.51, 95% CI 1.18-5.33, P = 0.016) CYP1A1*2B (OR 3.24, 95% CI 1.43-7.34, P = 0.005). ausschließlich für Lateinamerikaner: CYP1A1*2A (OR 2.70, 95% CI 1.27-5.74, P = 0.010) CYP1A1*2C (OR 2.47, 95% CI 1.13-5.38, P = 0.023) CYP1A1*2B (OR 3.28, 95% CI 1.40-7.69, P = 0.006)
Tumer et al. 2011	ALL	167 Fälle 190 Kontrollen	Türkei	Individuen mit EPHX1 113His/His slow activity Genotyp detoxifizieren vermutlich reaktive karzinogene Epoxide ineffizient, dadurch DNA Schäden. Mit dem unangemessen polymorphen DNA Reparaturprotein, XRCC1, kann dies letztendlich zu erhöhter Suszeptibilität für kindliche ALL führen

Wang et al. 2010	ALL	Meta-Analyse Fall-Kontroll-Studien	China	Keine Assoziation (MTHFR C677T)
Xue et al. 2010	ALL	346 Fälle 516 Kontrollen	China	Hinweise, dass MIF -173G/C Polymorphismus ursächlich zur Krankheitsentstehung von ALL beiträgt.

Tabelle 12: Übersicht zu den Reviews zu genetischen Risikofaktoren für Leukämien im Kindesalter

Erstautor, Jahr	Titel	Land
Kim et al. 2006	Childhood acute lymphocytic leukemia and perspectives on risk assessment of early-life stage exposures.	USA
Chokkalingam & Buffler. 2008	Genetic susceptibility to childhood leukaemia	USA
Sinnott et al. 2000	Genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia	Kanada
Mizutani et al. 2003	Recent advances in the study of genetic and environmental risk factors of childhood leukemia	Japan
Vijayakrishnan et al. 2010	Candidate gene association studies and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis	UK
Ross et al. 2005	Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome.	USA

3.3.4 Literatur – Risikofaktoren für Leukämien in der Kindheit und Jugend

Adam M, Rebholz CE, Egger M, Zwahlen M, Kuehni CE. (2008) Childhood leukaemia and socioeconomic status: what is the evidence? *Radiat Prot Dosimetry*. 132(2):246-54. Epub 2008 Oct 16.

Almalte Z, Samarani S, Iannello A, Debbeche O, Duval M, Infante-Rivard C, Amre DK, Sinnott D, Ahmad A. (2011) Novel associations between activating killer-cell immunoglobulin-like receptor genes and childhood leukemia. *Blood*. 4;118(5):1323-8.

Amigou A, Sermage-Faure C, Orsi L, Leverger G, Baruchel A, Bertrand Y, Nelken B, Robert A, Michel G, Margueritte G, Perel Y, Mechinaud F, Bordigoni P, Hémon D, Clavel J. (2011) Road traffic and childhood leukemia: the ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect*. 119(4):566-72.

Bailey HD, Armstrong BK, de Klerk NH, Fritschi L, Attia J, Lockwood L, Milne E (2010) Exposure to diagnostic radiological procedures and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 19(11):2897-909.

Bailey HD, Armstrong BK, de Klerk NH, Fritschi L, Attia J, Scott RJ, Smibert E, Milne E: (2011) Exposure to professional pest control treatments and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer*. 1;129(7):1678-88.

Bailey HD, de Klerk NH, Fritschi L, Attia J, Daubenton JD, Armstrong BK, Milne E: (2011) Refuelling of vehicles, the use of wood burners and the risk of acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 25(6):528-39.

- Bailey HD, Milne E, de Klerk NH, Fritschi L, Attia J, Cole C, Armstrong BK (2011) Exposure to house painting and the use of floor treatments and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer*. 15;128(10):2405-14.
- Bartley K, Metayer C, Selvin S, Ducore J, Buffler P. (2010) Diagnostic X-rays and risk of childhood leukaemia. *Int J Epidemiol*. 39(6):1628-37.
- Belson M, Kingsley B, Holmes (2007) A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect*. 115(1):138-45.
- Borst L, Wallerek S, Dalhoff K, Rasmussen KK, Wesenberg F, Wehner PS, Schmiegelow K. (2011) The impact of CYP3A5*3 on risk and prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 86(6):477-83.
- Brain JD, Kavet R, McCormick DL, Poole C, Silverman LB, Smith TJ, Valberg PA, Van Etten RA, Weaver JC. (2003) Childhood leukemia: electric and magnetic fields as possible risk factors. *Environ Health Perspect*. 111(7):962-70.
- Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. (2005) Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest*. 23(1):60-75.
- Calvente I, Fernandez MF, Villalba J, Olea N, Nuñez MI. (2010) Exposure to electromagnetic fields (non-ionizing radiation) and its relationship with childhood leukemia: a systematic review. *Sci Total Environ*. 15;408(16):3062-9.
- Chan JY, Ugrasena DG, Lum DW, Lu Y, Yeoh AE. (2011) Xenobiotic and folate pathway gene polymorphisms and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia in Javanese children. *Hematol Oncol*. 29(3):116-23.
- Chang JS. (2009) Parental smoking and childhood leukemia. *Methods Mol Biol*. 472:103-37.
- Chokkalingam AP, Buffler PA. (2008) Genetic susceptibility to childhood leukaemia. *Radiat Prot Dosimetry*. 132(2):119-29.
- Chow EJ, Puumala SE, Mueller BA, Carozza SE, Fox EE, Horel S, Johnson KJ, McLaughlin CC, Reynolds P, Von Behren J, Spector LG. (2010) Childhood cancer in relation to parental race and ethnicity: a 5-state pooled analysis. *Cancer*. 15;116(12):3045-53.
- Davis CF, Dorak MT. (2010) An extensive analysis of the hereditary hemochromatosis gene HFE and neighboring histone genes: associations with childhood leukemia. *Ann Hematol*. 89(4):375-84.
- de Klerk N, Milne E. (2008) Overview of recent studies on childhood leukaemia, intra-uterine growth and diet. *Radiat Prot Dosimetry*. 132(2):255-8.
- Do TN, Ucisik-Akkaya E, Davis CF, Morrison BA, Dorak MT. (2010) An intronic polymorphism of IRF4 gene influences gene transcription in vitro and shows a risk association with childhood acute lymphoblastic leukemia in males. *Biochim Biophys Acta*. 1802(2):292-300.

- Greaves, MF. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6:193-203
- Greaves, MF. (1998) Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukaemia* . 2:120-125
- Hammer GP, Seidenbusch MC, Regulla DF, Spix C, Zeeb H, Schneider K, Blettner M. (2011) Childhood cancer risk from conventional radiographic examinations for selected referral criteria: results from a large cohort study. *AJR Am J Roentgenol*. 197(1):217-23.
- Hosking FJ, Papaemmanuil E, Sheridan E, Kinsey SE, Lightfoot T, Roman E, Irving JA, Allan JM, Taylor M, Tomlinson IP, Greaves M, Houlston RS. (2010) Genome-wide homozygosity signatures and childhood acute lymphoblastic leukemia risk. *Blood*. 3;115(22):4472-7.
- Hug K, Grize L, Seidler A, Kaatsch P, Schüz J. (2010) Parental occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields and childhood cancer: a German case-control study. *Am J Epidemiol*. 1;171(1):27-35.
- Infante-Rivard C. (2008) Chemical risk factors and childhood leukaemia: a review of recent studies. *Radiat Prot Dosimetry*. 132(2):220-7.
- Jurewicz J, Hanke W. (2006) Exposure to pesticides and childhood cancer risk: has there been any progress in epidemiological studies? *Int J Occup Med Environ Health*. 19(3):152-69.
- Kaatsch P, Scheidemann-Wesp U, Schüz J. (2010) Maternal use of antibiotics and cancer in the offspring: results of a case-control study in Germany. *Cancer Causes Control*. 21(8):1335-45.
- Kheifets L, Shimkhada R. (2005) Childhood leukemia and EMF: review of the epidemiologic evidence. *Bioelectromagnetics*. Suppl 7:S51-9.
- Kim AS, Eastmond DA, Preston RJ. (2006) Childhood acute lymphocytic leukemia and perspectives on risk assessment of early-life stage exposures. *Mutat Res*. 613(2-3):138-60.
- Kinlen L. (2011) Childhood leukaemia, nuclear sites, and population mixing. *Br J Cancer*. 4;104(1):12-8
- Kinlen L. (1995) Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *British Journal of Cancer* 71:1539-1545.
- Kinlen L. (1988) Evidence for an infective basis in childhood leukaemia: comparison of a Scottish New Town with nuclear reprocessing sites in Britain. *The Lancet* ii:1323-1327
- Kroll ME, Stiller CA, Murphy MF, Carpenter LM. (2011) Childhood leukaemia and socioeconomic status in England and Wales 1976-2005: evidence of higher incidence in relatively affluent communities persists over time. *Br J Cancer*. 105(11):1783-7.

- Latino-Martel P, Chan DS, Druesne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T. (2010) Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 19(5):1238-60.
- Laurier D, Jacob S, Bernier MO, Leuraud K, Metz C, Samson E, Laloï P. (2008) Epidemiological studies of leukaemia in children and young adults around nuclear facilities: a critical review. *Radiat Prot Dosimetry.* 132(2):182-90.
- Lightfoot T. (2005) Aetiology of childhood leukemia. *Bioelectromagnetics.* Suppl 7:S5-S11.
- Ma X, Urayama K, Chang J, Wiemels JL, Buffler PA. (2009) Infection and pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cells Mol Dis.* 42(2):117-20.
- Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. (2005) Breast-feeding and childhood cancer: A systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer.* 20;117(6):1020-31.
- McNally RJ, Eden TO. (2004) An infectious aetiology for childhood acute leukaemia: a review of the evidence. *Br J Haematol.* 127(3):243-63.
- McNally RJ, Parker L. Environmental factors and childhood acute leukemias and lymphomas. (2006) *Leuk Lymphoma.* 47(4):583-98.
- Metayer C, Scélo G, Chokkalingam AP, Barcellos LF, Aldrich MC, Chang JS, Guha N, Urayama KY, Hansen HM, Block G, Kiley V, Wiencke JK, Wiemels JL, Buffler PA (2011) Genetic variants in the folate pathway and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Causes Control.* 22(9):1243-58.
- Milne E, Royle JA, Bennett LC, de Klerk NH, Bailey HD, Bower C, Miller M, Attia J, Scott RJ, Kirby M, Armstrong BK. (2011) Maternal consumption of coffee and tea during pregnancy and risk of childhood ALL: results from an Australian case-control study. *Cancer Causes Control.* 22(2):207-18.
- Milne E, Royle JA, Miller M, Bower C, de Klerk NH, Bailey HD, van Bockxmeer F, Attia J, Scott RJ, Norris MD, Haber M, Thompson JR, Fritschi L, Marshall GM, Armstrong BK (2010) Maternal folate and other vitamin supplementation during pregnancy and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. *Int J Cancer.* 1;126(11):2690-9.
- Mizutani S. (2003) Recent advances in the study of genetic and environmental risk factors of childhood leukemia. *Acta Paediatr Taiwan.* 44(3):130-4.
- O'Neill KA, Bunch KJ, Vincent TJ, Spector LG, Moorman AV, Murphy MF.(2012) Immunophenotype and cytogenetic characteristics in the relationship between birth weight and childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 58(1):7-11
- Petridou ET, Sergentanis TN, Panagopoulou P, Moschovi M, Polychronopoulou S, Baka M, Pourtsidis A, Athanassiadou F, Kalmanti M, Sidi V, Dessypris N, Frangakis C, Matsoukis IL, Stefanadis C, Skalkidou A, Stephansson O, Adami HO, Kieler H. (2011) In vitro fertilization and risk of childhood leukemia in Greece and Sweden. *Pediatr Blood Cancer* 58 (6): 930-6
- Piwkham D, Gelfond JA, Rerkamnuaychoke B, Pakakasama S, Rebel VI, Pollock BH, Winick NJ, Collier AB, Tomlinson GE, Beuten J. (2011) Multilocus association of genetic

- variants in MLL, CREBBP, EP300, and TOP2A with childhood acute lymphoblastic leukemia in Hispanics from Texas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 20(6):1204-12.
- Poole C, Greenland S, Luetters C, Kelsey JL, Mezei G. (2006) Socioeconomic status and childhood leukaemia: a review. *Int J Epidemiol.* 35(2):370-84.
- Prasad RB, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, Papaemmanuil E, Koehler R, Greaves M, Sheridan E, Gast A, Kinsey SE, Lightfoot T, Roman E, Taylor M, Pritchard-Jones K, Stanulla M, Schrappe M, Bartram CR, Houlston RS, Kumar R, Hemminki K. (2010) Verification of the susceptibility loci on 7p12.2, 10q21.2, and 14q11.2 in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Blood.* 115(9):1765-7.
- Pyatt D, Hays S. (2010) A review of the potential association between childhood leukemia and benzene. *Chem Biol Interact.* 19;184(1-2):151-64.
- Raaschou-Nielsen O. (2008) Indoor radon and childhood leukaemia. *Radiat Prot Dosimetry.* 132(2):175-81.
- Raaschou-Nielsen O, Andersen CE, Andersen HP, Gravesen P, Lind M, Schüz J, Ulbak K. (2008a) Domestic radon and childhood cancer in Denmark. *Epidemiology.* 19(4):536-43.
- Rajaraman P, Simpson J, Neta G, Berrington de Gonzalez A, Ansell P, Linet MS, Ron E, Roman E. (2011) Early life exposure to diagnostic radiation and ultrasound scans and risk of childhood cancer: case-control study. 81. *BMJ.* 10;342:d472.
- Rangel M, Cypriano M, de Martino Lee ML, Luisi FA, Petrilli AS, Strufaldi MW, Franco Mdo C. (2010) Leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, and Wilms tumor in childhood: the role of birth weight. *Eur J Pediatr.* 169(7):875-81.
- Reid A, Glass DC, Bailey HD, Milne E, de Klerk NH, Downie P, Fritschi L (2011) Risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia following parental occupational exposure to extremely low frequency electromagnetic fields. *Br J Cancer.* 105(9):1409-13.
- Ross JA, Spector LG, Robison LL, Olshan AF. (2005) Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 44(1):8-12.
- Schulze-Rath R, Hammer GP, Blettner M. (2008) Are pre- or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review. *Radiat Environ Biophys.* 47(3):301-12.
- Schüz J, Ahlbom A. (2008) Exposure to electromagnetic fields and the risk of childhood leukaemia: a review. *Radiat Prot Dosimetry.* 132(2):202-11.
- Sinnott D, Krajcinovic M, Labuda D. (2000) Genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 38(5-6):447-62.
- Smith M. (1997) Considerations on a possible viral etiology for B-precursor acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Immunother* 20:89-100
- Stanczyk M, Sliwinski T, Cuchra M, Zubowska M, Bielecka-Kowalska A, Kowalski M, Szemraj J, Mlynarski W, Majsterek I. (2011) The association of polymorphisms in DNA

- base excision repair genes XRCC1, OGG1 and MUTYH with the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Mol Biol Rep.* 38(1):445-51.
- Swinney RM, Beuten J, Collier AB 3rd, Chen TT, Winick NJ, Pollock BH, Tomlinson GE (2011) Polymorphisms in CYP1A1 and ethnic-specific susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 20(7):1537-42.
- Tower RL, Spector LG. (2007) The epidemiology of childhood leukemia with a focus on birth weight and diet. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 44(3):203-42.
- Tumer TB, Sahin G, Arinç E. (2011) Association between polymorphisms of EPHX1 and XRCC1 genes and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Arch Toxicol.* 86(3): 431-9
- Van Maele-Fabry G, Lantin AC, Hoet P, Lison D. (2010) Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 21(6):787-809
- Vijayakrishnan J, Houlston RS. (2010) Candidate gene association studies and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 95(8):1405-14
- Vinson F, Merhi M, Baldi I, Raynal H, Gamet-Payarastre. (2011) Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med.* 2011, 68:694-702
- Vinson F, Merhi M, Baldi I, Raynal H, Gamet-Payarastre L. (2011) Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med.* 68(9):694-702.
- Wakeford R, Little MP, Kendall GM. (2010) Risk of childhood leukemia after low-level exposure to ionizing radiation. *Expert Rev Hematol.* 3(3):251-4.
- Wakeford R, Little MP. (2003) Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol.* 79(5):293-309.
- Wang J, Zhan P, Chen B, Zhou R, Yang Y, Ouyang J. (2010) MTHFR C677T polymorphisms and childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Leuk Res.* (12):1596-600.
- Xue Y, Xu H, Rong L, Lu Q, Li J, Tong N, Wang M, Zhang Z, Fang Y. (2010) The MIF - 173G/C polymorphism and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population. *Leuk Res.* 34(10):1282-6.
- Ziegelberger G, Dehos A, Grosche B, Hornhardt S, Jung T, Weiss W. (2011) Childhood leukemia--risk factors and the need for an interdisciplinary research agenda. *Prog Biophys Mol Biol.* 107(3):312-4.
- Ziegelberger G, Baum C, Borkhardt A, Cobaleda C, Dasenbrock C, Dehos A, Grosche B, Hauer J, Hornhardt S, Jung T, Kammertoens T, Lagroye I, Lehrach H, Lightfoot T, Little MP, Rossig C, Sanchez-Garcia I, Schrappe M, Schuez J, Shalapour S, Slany R, Stanulla

M, Weiss W: (2011a) Research recommendations toward a better understanding of the causes of childhood leukemia. *Blood Cancer Journal* 1: 1-6

zur Hausen H. (2009) Childhood leukemias and other hematopoietic malignancies: interdependence between an infectious event and chromosomal modifications. *Int J Cancer*. 15;125(8):1764-70.

4 ARBEITSPAKET 2 (AP2) PLANUNG ZUR DURCHFÜHRUNG DER MACHBARKEITSSTUDIE

In AP 2 „Planung zur Durchführung der Machbarkeitsstudie“ wurden alle Voraussetzungen für die Rekrutierung von werdenden Müttern, für die Datenerhebung und -haltung (z.B. Entwicklung des Fragebogens, der Studieninformationen, sowie Programmierung von verschiedenen Datenbanken) sowie die Logistik für die Gewinnung und Asservierung des Nabelschnurblutes geschaffen. Parallel hierzu wurden die Kontakte zum Klinikpersonal und den niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen intensiviert, um die Ansprache von potentiellen Studienteilnehmerinnen vorzubereiten.

4.1 VORBEREITUNGEN ZUR REKRUTIERUNG VON WERDENDEN MÜTTERN (AP2.1)

Der geplante Ablauf von der Rekrutierung über die Befragung der Mütter bis zur Entnahme, Verarbeitung und Lagerung von Nabelschnurblut ist in Abbildung 2 dargestellt und wird in den folgenden Abschnitten kurz erläutert.

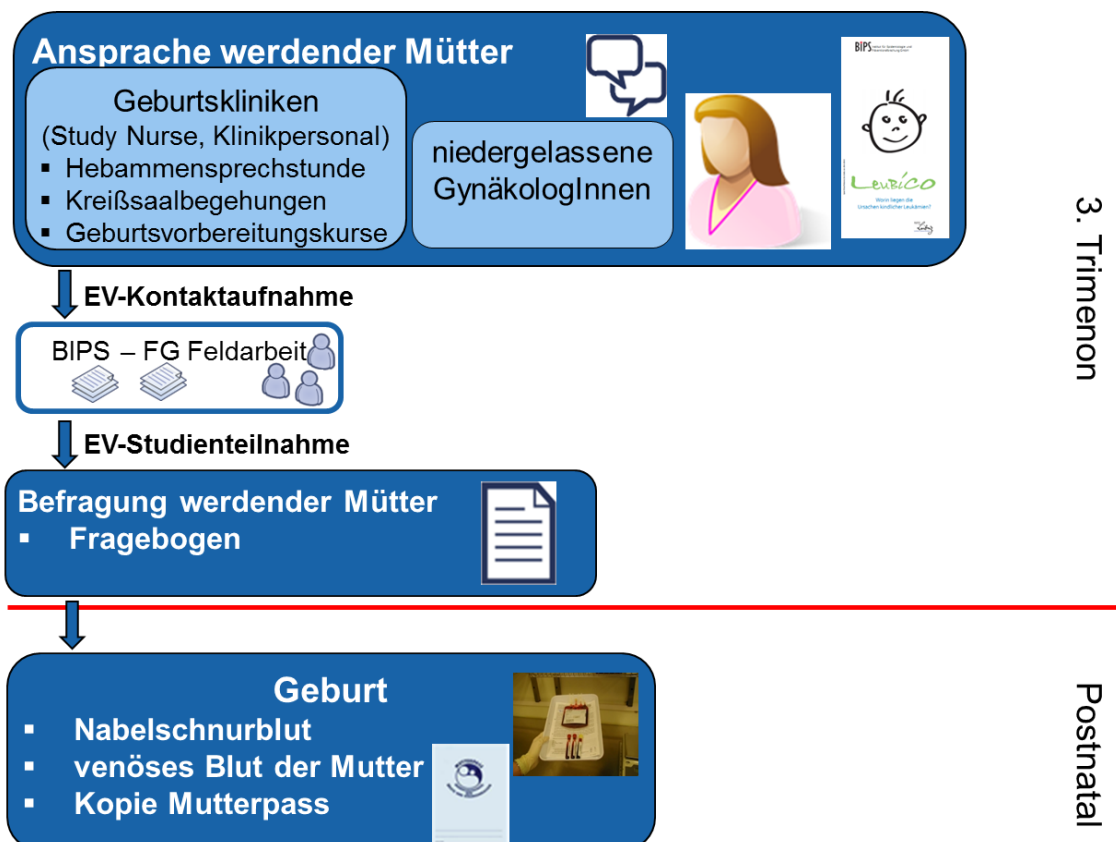


Abbildung 2: Studienablauf

EV: Einverständniserklärung

4.2 ENTWICKLUNG VON INSTRUMENTEN (AP2.2)

Für die Studie bzw. die Datenerhebung mussten verschiedene Dokumente entwickelt werden:

- Studienflyer (Anhang 1)
- Einverständniserklärung zur Kontaktaufnahme
- Studieninformation (Anhang 2)
- Einverständniserklärung zur Studienteilnahme
- Dokumentationsbogen bei Geburt
- Fragebogen (Selbstaussfüller)
- Kurzfragebogen für Nicht-Teilnehmerinnen (anonym)
- Aufklärung zur Nabelschnurblutentnahme
- SOPs für die Entnahme und den Transport der Blutproben
- Zufriedenheitsfragebogen (anonym)

4.2.1 Einwilligung zur Befragung und Probengewinnung

Die Einwilligung sollte die Möglichkeit zu weiteren bisher noch nicht geplanten Analysen offen lassen. Dafür ist es wichtig, dass die Proben über einen längeren Zeitraum gelagert werden dürfen. Auch die Kontaktdaten der Probandinnen sollten für einen längeren Zeitraum gespeichert werden dürfen, um einen Follow-up zu ermöglichen.

4.2.2 Fragebogen für Teilnehmerinnen

Die Befragung der Frauen sollte ursprünglich mittels CAPI (Computer Assisted Personal Interview) Face-to-face durchgeführt werden, um den Kontakt zu den Teilnehmerinnen zu intensivieren, Vertrauen zu schaffen, den Ablauf der Probengewinnung nochmals genau zu erklären und den Frauen die Möglichkeit zu geben, Fragen zu stellen. Jedoch wurde nach intensiver Diskussion mit verschiedenen Beteiligten entschieden, dass ein selbstauszufüllender FB für diese Machbarkeitsstudie zielführender ist. In den in AP1 identifizierten Geburtskohorten wurden ganz verschiedene Methoden bei der Befragung der Teilnehmerinnen verwendet:

- Fragebögen, die auf Papier von der Teilnehmerinnen selbst ausgefüllt wurden („Selbstaussfüller“)
- CAPI (Computer Assisted Personal Interview)
- CATI (Computer Assisted Telephone Interview)
- Online-Fragebögen

Für eine größere Geburtskohorte wäre es ratsam verschiedene Möglichkeiten anzubieten, um verschiedene Zielgruppen zu erreichen und insgesamt die Response zu steigern. Es wäre auch ratsam den FB auf mehrere kürzere FBs aufzuteilen wie z.B. in der ALSPAC-Studie, um die Fragebögen nicht zu überfrachten und die Mütter nicht zu überfordern bzw. den zeitlichen Aufwand zu begrenzen. Daher wurde auch der Umfang der Befragung für die Machbarkeitsstudie begrenzt.

Für eine Geburtskohorte sind die zu behandelnden Themen bei einer Befragung sehr umfangreich. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten orientieren sich die Befragungsthemen im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie vor allem an bekannten Risikofaktoren für Leukämien im Kindesalter (Strahlung, Infektionen, Elektromagnetische Felder, Ernährung, Umweltschadstoffe, Schwangerschaftsverlauf, Vorerkrankungen/ Medikation der Eltern etc. (s. AP1.3)) und an den bereits bestehenden Fragebögen anderer Geburtskohorten bzw. Studien zu Krebserkrankungen im Kindesalter. Darüber hinaus werden soziodemographische Daten abgefragt. Der FB für Teilnehmerinnen wurde in einem Pretest getestet und kleinere Anpassungen vorgenommen.

4.2.3 Non-Responder-Fragebogen bzw. Studienabbrecher-Fragebogen

Der Non-Responder-FB bzw. FB für Studienabbrecher erfragt die Gründe für das Abbrechen der Studie bzw. für eine Nichtteilnahme. Dabei unterscheidet man zwischen inhaltlichen und logistischen Gründen. Zusätzlich werden auch hier soziodemographische Daten abgefragt.

4.2.4 Dokumentationsbogen bei Geburt

Bei Geburt eines Kindes wird der Dokumentationsbogen (DoBo) vom behandelnden Personal auf der Geburtsstation ausgefüllt. Zum einen werden dort wichtige Daten zum Neugeborenen wie etwa Größe, Gewicht und das Gestationsalter etc. erhoben, zum anderen wird festgehalten, ob eine Kopie des Mutterpasses erstellt worden ist sowie ob eine (Nabelschnur-) Blutentnahme erfolgte.

4.3 DATENHALTUNG (AP2.3)

Für die Machbarkeitsstudie werden verschiedene MS-ACCESS Datenbanken programmiert. Dabei handelt es sich um eine Datenbank für die Terminverwaltung (Datenbank 1) in der die Kontaktdaten der Teilnehmerinnen sowie alle Kontakte bzw. Kontaktversuche gespeichert werden. Diese Datenbank dient zusätzlich auch der Responseanalyse. Darüber hinaus werden Datenbanken zur Erfassung der Befragungsdaten (Datenbank 2+3) benötigt und der Daten des DoBo (Datenbank 4). Die Datenerfassung und Datenhaltung wird seitens des BIPS durch die entsprechenden Fachgruppen (Feldarbeit bzw. IT, Datenmanagement und Dokumentation) durchgeführt. Die Qualitätssicherung orientiert sich an den im BIPS üblichen Standards. Entsprechende SOPs aus vergleichbaren Querschnitterhebungen des BIPS werden auf die Machbarkeitsstudie angewendet.

4.3.1 Terminverwaltung (Datenbank 1)

Die Terminverwaltung (TV) des BIPS enthält die personenidentifizierenden Daten der Mütter, die die Kontakt-Einwilligung unterschrieben haben und somit vom BIPS für diese Studie kontaktiert werden dürfen. Um den gesamten Erhebungsablauf einheitlich zu dokumentieren und zu verwalten, wird dieser über eine zentrale Terminverwaltung im BIPS gesteuert.

In dieser Terminverwaltung werden die einzelnen Arbeitsschritte dokumentiert. So können die Study Nurses/ Kontakterinnen im BIPS jederzeit verfolgen, in welchem Bearbeitungsstadium sich jede Studienteilnehmerin befindet. Das bedeutet, dass alle Arbeitsschritte, wie die Erstellung von Steuerdateien für Serienbriefe, die Dokumentation der Probandenkontakte, die Dokumentation des Endstatus (Interview und Untersuchung abgeschlossen oder keine Teilnahme) mit Hilfe der TV erfolgen. Die Personen die bei der Erstkontaktierung ihr Einverständnis geben, vom BIPS kontaktiert zu werden, werden mit Name, Vorname, Geburtsdatum, Anschrift in die TV eingetragen. Die Zuweisung der ID erfolgt automatisch bei erstmaliger Eingabe der Teilnehmerinnendaten in die TV. Die Verwaltung der biologischen Proben erfolgt zum Teil über die zentrale Terminverwaltung (s. Datenbank 4). Die Dokumentation der einzulagernden Aliquots erfolgt jedoch über eine Bioprobendatenbank.

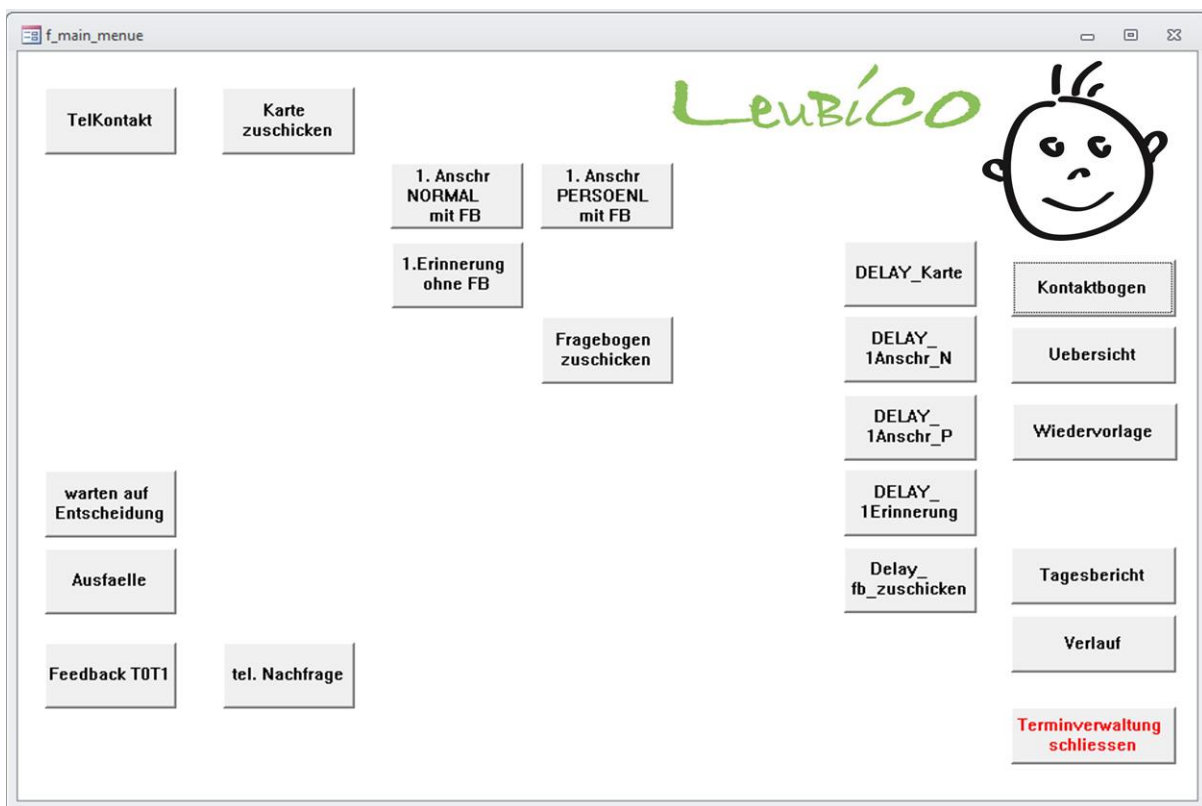


Abbildung 3: Screenshot der Datenbank 1 (TV)

4.3.2 Interviewdatenbanken (Datenbank 2 + 3)

Die Studienteilnehmerinnen füllen zu Hause einen Selbstausfüller-Fragebogen aus. Diese Papierversion des Fragebogens wird an das BIPS zurückgeschickt und dort in die Interviewdatenbank in elektronischer Form übertragen. Der Fragebogen erfasst keine identifizierenden Variablen wie Name oder Adresse. Die Informationen werden ausschließlich unter der ID geführt. Für den „Kurzfragebogen“ wurde ebenfalls eine Datenbank programmiert. Der Kurzfragebogen wird anonym ausgefüllt und dient der Response-Analyse.

4.3.3 Dokumentationsdatenbank (Datenbank 4)

Teile des DoBo werden in der TV vermerkt, wie etwa der Geburtstermin (=Entnahmedatum des Nabelschnurblutes) und die Information, ob Nabelschnurblut bzw. venöses Blut entnommen wurde. Der Fragebogen erfasst keine identifizierenden Variablen wie Name oder Adresse. Die Informationen werden ausschließlich unter der ID geführt. Daten wie etwa Größe, Geburtsgewicht oder das Gestationsalter des Neugeborenen sowie mögliche Komplikationen bei der Geburt werden in die Dokumentationsdatenbank eingegeben.

5 ARBEITSPAKET 3 (AP3) KLÄRUNG DER DATENSCHUTZRECHTLICHEN UND ETHISCHEN FRAGEN

In AP 3 wurden zur „Klärung der datenschutzrechtlichen und ethischen Fragen“ verschiedene Aspekte hinsichtlich der ethischen und datenschutzrechtlichen Beurteilung berücksichtigt und in Gesprächen mit der Landesdatenschutzbeauftragten des Landes Bremen, verschiedenen anderen Datenschutzbeauftragten, der Ethikkommission der Ärztekammer Bremen sowie mit externen Gutachtern der Ethikkommission diskutiert. Die Ergebnisse wurden in das Datenschutzkonzept und den Ethikantrag integriert.

Um verschiedene datenschutzrechtliche und ethische Aspekte zu reflektieren und abgestimmte Lösungsvorschläge in das Konzept zu integrieren, wurden Gespräche mit der Landesdatenschutzbeauftragten, verschiedenen anderen Datenschutzbeauftragten, der Ethikkommission der Bremer Ärztekammer und mit externen Gutachtern der Ethikkommission geführt. Darüber hinaus wurde am Informationstag der „Hannover Unified Biobank“ teilgenommen. Der Informationstag der Biobank beinhaltete neben Vorträgen zu der Ausstattung der Biobank hauptsächlich Vorträge zu datenschutzrechtlichen und ethischen Fragen in Bezug auf Biobanken:

- Informed or broad consent? Ethische und praktische Herausforderungen bei angepassten Einwilligungsverfahren für Biobankspenden: Prof. Daniel Strech (MHH)
- Rechtliche Fragestellung der Biobanken-Forschung – Ein Überblick: Prof. Nils Hoppe (Leibniz Universität Hannover)
- Datenschutzrechtliche Aspekte von Biobanken: Prof. Dr. Nikolaus Forgo
- Risiko Biobank - Zur straf- und zivilrechtlichen Verantwortung in der Biobank: Dr. Jürgen Robiński

Im Folgenden werden das konkrete Vorgehen hinsichtlich des Ethikantrages und des Datenschutzkonzeptes für die Machbarkeitsstudie beschrieben und die theoretischen Überlegungen hinsichtlich des Aufbaus einer bundesweiten Geburtskohorte bezüglich Ethik und Datenschutz erläutert.

5.1 DATENSCHUTZRECHTLICHE UND ETHISCHE FRAGEN BEZÜGLICH DER GEPLANTEN GEBURTSKOHORTE

Die Frage des „Informed consent“ oder „broad consent“ ist eine der wichtigsten Fragen beim Einwilligungsverfahren bei Biobanken. Bisher bestehen viele Ethikkommissionen auf einer „informierten“ Einwilligung. Der Proband soll möglichst genau wissen, was mit seinem biologischen Material später passiert. Weitere Analysen müssen durch eine Ethikkommission beurteilt werden. Eine generelle Einwilligung ist derzeit in Deutschland oft nicht möglich bzw. ist es stark von der jeweiligen Ethikkommission abhängig, wie sehr der Verwendungszweck konkretisiert werden muss. Meist ist es notwendig, konkrete Zielerkrankungen zu definieren. Die Einschränkung auf bestimmte Analysen ist nicht zwingend notwendig.

5.2 ETHIKANTRAG FÜR DIE MACHBARKEITSSTUDIE

Ähnlich wie bei der Machbarkeitsstudie zur Nationalen Kohorte geht es bei der Machbarkeitsstudie zum Aufbau einer Geburtskohorte um die Entwicklung von Rekrutierungsstrategien, Fragebogen und Logistik für die Gewinnung und Asservierung von Proben (Nabelschnurblut). Die verschiedenen Instrumente und die Logistik zur Datenerhebung sollen auf ihre Durchführbarkeit für eine populationsbezogene Kohortenstudie getestet werden. Dabei ist die globale Fragestellung definiert, nämlich mögliche Risikofaktoren für Leukämien, nicht aber mit welchen Analysemethoden welches Ziel erreicht werden soll. Die Lagerung der Proben über den Studienzeitraum hinaus erfordert eine extra Einwilligung; dies betrifft auch die personen-identifizierenden Daten. Personenbezogene Ergebnisse werden mit der Machbarkeitsstudie nicht erzielt und können den Teilnehmern daher nicht mitgeteilt werden. Wichtige Punkte bei der Einwilligung sind, dass die Teilnahme an der Machbarkeitsstudie freiwillig ist, kein Nachteil durch Nichtteilnahme entsteht, eine Einwilligung jederzeit widerrufen werden kann und die Analysen nur auf Gruppenniveau erfolgen. Im Falle eines Widerrufs könnte vereinbart werden, dass bis dahin erhobene Daten und Proben entweder vernichtet oder anonymisiert werden. Hierüber muss umfassend in der zu erstellenden Information für Teilnehmerinnen und der Einverständniserklärung aufgeklärt werden.

Die Ethikkommission der Ärztekammer Bremen ist zuständig für die Beratung der im Land Bremen tätigen Ärzte über berufsethische und -rechtliche Fragestellungen, wozu auch epidemiologische Forschungen mit personenbezogenen Daten sowie Verfahren der Informationsverarbeitung mit therapeutischen Konsequenzen gehören (§2, Abs. 1, Satzung der Ethikkommission der Ärztekammer Bremen).

Der Ethikantrag (s. Anhang 1) wurde inkl. der Studieninformationsmaterialien und Einverständniserklärungen am 6.6.2012 bei der Ethikkommission der Ärztekammer Bremen zur Begutachtung eingereicht. Zusätzlich wurden von 2 externen Gutachtern Stellungnahmen eingeholt. Dabei handelt es sich einmal um den Leiter des Zentrums für Humangenetik in Bremen und des Weiteren um den leitenden Oberarzt der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie einer Bremer Klinik. Die externen Gutachter bewerteten das Projekt als interessant und von hohem klinischem und wissenschaftlichem Interesse. Die

Begutachtung fand am 18.7.2012 unter Anwesenheit von Prof. Zeeb statt. Die erste Stellungnahme der Ethikkommission befindet sich im Anhang 2. Die Ethikkommission hat keine berufsrechtlichen oder berufsethischen Einwände gegen die Durchführung des Projekts, empfiehlt jedoch die Überarbeitung der Studieninformation dahingehend, dass das Zusatzvorhaben des BfS zur Testung der Primer in der Studieninformation konkretisiert werden sollte. Die Studieninformation im Anhang wurde bereits überarbeitet.

5.3 DATENSCHUTZKONZEPT FÜR DIE MACHBARKEITSSTUDIE

Im Vorfeld der Einholung eines schriftlichen Votums wurden Gespräche mit der Landesbeauftragten für den Datenschutz geführt, leider war es der Landesdatenschutzbeauftragten auf Grund von Überlastung nicht möglich das Datenschutzkonzept (s. Anhang 3) in einem angemessenen Zeitraum zu prüfen. Die Bearbeitungszeit beträgt über 6 Monate. Da die Landesdatenschutzbeauftragte nicht verpflichtet ist, Datenschutzkonzepte zu prüfen und das BIPS als Antragsteller auch nicht verpflichtet ist, das Datenschutzkonzept prüfen zu lassen, schlug die Landesdatenschutzbeauftragte vor, das Konzept vom betrieblichen Datenschutzbeauftragten des BIPS prüfen zu lassen, der sich gegebenenfalls bei kritischen Fragen an sie wenden könnte.

6 ARBEITSPAKET 4 (AP4) DATENERHEBUNG

Das Arbeitspaket 4 (AP 4), welches die Rekrutierung und Befragung der werdenden Mütter und die Gewinnung, den Transport und die Asservierung von Nabelschnurblut beinhaltet, musste um 3 Monate verlängert werden, um die wesentlichen Ziele der Machbarkeitsstudie: (I) Erstrekrutierung für eine Geburtskohorte von 80 bis 100 Mutter-Kind-Paaren sowie (II) Erforschung der Bereitschaft werdender Mütter Nabelschnurblutproben abzugeben und asservieren zu lassen, erreichen zu können.

6.1 KONTAKT/ BEFRAGUNG UND DOKUMENTATION DER REKRUTIERUNG (AP4.1)

6.1.1 Ansprache der Mütter

Die Ansprache der potentiellen Teilnehmerinnen erfolgte über den betreuenden niedergelassenen Gynäkologen und die beteiligte Entnahmeklinik (St. Joseph-Stift). Einschlusskriterium war dabei, dass die Frauen planten, in der beteiligten Klinik zu entbinden und der Geburtstermin im Untersuchungszeitraum lag. Mitarbeiterinnen des BIPS unterstützten die Rekrutierung in der Klinik.

Gynäkologische Praxen

Es wurden etwa 20 größere gynäkologische Praxen, die im näheren Umkreis der Entnahmeklinik liegen, um Unterstützung bei dieser Studie gebeten. Die Praxen wurden zunächst von dem Obmann der Gynäkologen in Bremen (Dr. Andreas Umlandt) über die Studie informiert und gebeten, die Studie zu unterstützen. Anschließend wurden die Praxen vom BIPS telefonisch kontaktiert. Die Kontaktaufnahme gestaltete sich teilweise recht schwierig und die Teilnahmebereitschaft unter den Ärzten war eher gering.

Klinik

Ein zweiter Weg der Ansprache erfolgte über die Kreißsaalbegehungen, Geburtsvorbereitungskurse, Hebammensprechstunden und Geburts-Sprechstunden in der Klinik durch den betreffenden Gynäkologen bzw. durch die Hebammen. Diese Maßnahmen wurden durch Personal des BIPS unterstützt. Kreißsaalbegehungen und die Hebammensprechstunde fanden in der Entnahmeklinik einmal in der Woche statt. Die Geburts-Sprechstunden der Kreißsaal-Ärztin waren täglich.

Erste Ansprache

Die erste Ansprache der werdenden Mütter diente zunächst einer ersten Vorstellung der Studie und dazu, die Frauen um Einwilligung zu einer Kontaktaufnahme durch das BIPS zu bitten. Dafür wurden den Frauen, die Interesse hatten, die **Studieninformation, der Studienflyer** und eine **Einwilligungserklärung zur Kontaktaufnahme** ausgehändigt. Die Frauen, die einer Kontaktaufnahme nicht zustimmten bzw. eine Teilnahme ablehnten, wurden gebeten, anonym einen **Kurzfragebogen** für Nichtteilnehmer auszufüllen. Bei Zustimmung zur Kontaktaufnahme durch das BIPS wurden die Kontaktdaten ans BIPS gesendet.

Die Ärzte erhielten eine Aufwandsentschädigung à 20 Euro pro potentieller Teilnehmerin bzw. 10 Euro bei ausgefülltem Kurzfragebogen.

Um die Response mit und ohne Incentive zu testen, bekam nur die Hälfte der Frauen ein Incentive bei vollständiger Teilnahme vorher angeboten. Die anderen 50% erhielten nach Abschluss der Erhebung ebenfalls (jedoch ohne Vorankündigung) das Incentive. Diese Information erhielten die potentiellen Teilnehmerinnen beim Gynäkologen. Da eine randomisierte Vorgehensweise bei den niedergelassenen Gynäkologen schlecht durchzuführen und zu überprüfen ist, wurde die Einteilung in Teilnehmerin mit bzw. ohne angebotene Incentives praxisbezogen durchgeführt, d.h. die Hälfte der Praxen boten ein Incentive an, die andere Hälfte nicht.

6.1.2 Kontaktaufnahme durch das BIPS

Mitarbeiterinnen aus dem erfahrenen Team von Study Nurses und Interviewerinnen des BIPS nahmen dann (möglichst) telefonisch Kontakt mit den potentiellen Teilnehmerinnen auf, erläuterten den werdenden Müttern die Studie und baten sie um Teilnahme an der Studie. Bei positivem Verlauf wurde für die Teilnehmerin im BIPS eine ID („*BIPS-ID*“) vergeben (s. Datenbank 2) und der Teilnehmerin wurde die **Einverständniserklärung** (EV, Anhang 5) in dreifacher Ausfertigung, der **Fragebogen** (FB, Anhang 6), ein frankierter Rückumschlag, nochmals Infomaterial zum weiteren Vorgehen (**Studieninformation** und Aufklärung zum **Ablauf der Nabelschnurblutentnahme**) und der **Dokumentationsbogen** (DoBo, Anhang 4.2.4) für die Klinik zugeschickt. Alle Dokumente die der Datenerhebung dienen, wurden mit der *BIPS-ID* beschriftet. Die Probandin bekam zusätzlich einen Aufkleber mit dem Logo und ihrer *BIPS-ID* zugeschickt, den Sie auf ihren Mutterpass kleben konnte, damit bei der Entbindung in der Klinik sofort sichtbar ist, dass sie an der Studie teilnimmt. Der DoBo und eine Ausfertigung der EV

sollte im Mutterpass verwahrt werden, eine weitere EV verblieb bei der Mutter und die dritte EV wurde ans BIPS geschickt.



Abbildung 4: Etikett mit BIPS-ID

6.1.3 Ausfüllen des Fragebogens

Die ausgefüllten FB wurden ans BIPS zurückgeschickt. Wenn der FB und die EV nicht innerhalb der nächsten 2 Wochen im BIPS eintrafen, wurde die (werdende) Mutter erinnert. Dies erfolgte wieder möglichst telefonisch, falls keine Telefonnummer vorlag, wurde die Teilnehmerin per E-Mail oder postalisch erinnert.

6.1.4 Dokumentation in der Klinik

DoBo, EV und Mutterpass sollten von den Teilnehmerinnen in die Klinik zur Geburt mitgenommen werden, wobei der DoBo und die EV im Mutterpass verwahrt werden sollten, damit das Klinikpersonal über die Teilnahme an der Studie informiert ist und den DoBo ausfüllen kann.

6.2 ENTNAHME VON UND NABELSCHNURBLUT UND VENÖSEM BLUT DER MUTTER (AP4.2)

Das Klinikum St. Joseph-Stift, welches mit dem BIPS kooperierte und in dem die Nabelschnurproben entnommen wurden, arbeitet schon seit längerem mit der José Carreras Stammzellbank am Universitätsklinikum Düsseldorf zusammen, die in dieser Studie für den Transport und die Verarbeitung der Proben zuständig war. Die Materialien für die Entnahme von Nabelschnurblut und venösem Blut der Mutter lieferte die Nabelschnurblutbank. Ein komplettes Entnahmeset bestand aus dem vollständig ausgefüllten DoBo, dem Entnahmebeutel und zwei Röhrchen mütterlichen Blutes.

Das Klinikpersonal sollte den DoBo ausfüllen. Auf den DoBo wurde zusätzlich zur *BIPS-ID* der Mutter die Auftragsnummer der Blutbank geklebt. Auf dem Auftragschein der Blutbank wurde die ID der Mutter (*BIPS-ID*) anstatt des Namens eingetragen. Die Nabelschnurblutbank erhält keine personenbezogenen Daten. Die DoBos wurden von einer Mitarbeiterin des BIPS in der Klinik abgeholt. Die Entnahme folgte den Vorschriften der SOP-Entnahme (s. Anhang).

6.3 TRANSPORT, VERARBEITUNG UND ASSERVIERUNG DER PROBEN (AP4.3)

Den sachgerechten Transport des Nabelschnurblutes übernahm die Nabelschnurblutbank in Düsseldorf (SOP, s. Anhang). Da regelmäßige Transporte vom Klinikum St. Joseph-Stift Bremen anfielen, war ein routinierter Ablauf gewährleistet. Nach Eintreffen der Probe in der Nabelschnurblutbank erhielt das BIPS eine Meldung darüber.

In der Nabelschnurblutbank wurden Vollblut-Aliquots kryokonserviert und darüber hinaus Plasma, RNA und DNA isoliert und eingelagert, die für spätere Analysen verwendet werden können.

6.4 STAND DER REKRUTIERUNG

Von den 22 angesprochenen niedergelassenen GynäkologInnen waren nur acht bereit, sich bei der Ansprache der werdenden Mütter zu beteiligen. Die anderen 14 Praxen, die nicht bereit waren die Studie zu unterstützen, gaben dafür meist als Grund Zeitmangel an. Die Gynäkologen, die sich beteiligten, taten dies mit sehr unterschiedlichem Engagement und Erfolg. Die meisten Probandinnen wurden durch einen der niedergelassenen Ärzte für die Studie gewonnen. Es wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um die Ansprache durch die beteiligten Gynäkologen zu erhöhen. Die niedergelassenen Gynäkologen wurden regelmäßig mittels eines Newsletters über den Verlauf der Studie informiert und von Studienpersonal kontaktiert.

Tabelle 13: Responseraten

Praxis	Incentive	Angesprochene Frauen [n]	Rekrutierte Teilnehmerinnen [n (%)]	Anteil an Teilnehmerinnen gesamt	Davon unvollständig	Non-Responder FB
1	Nein	38	28 (73,7%)	54,9%	5	6
2 **	Nein	15	4 (26,7%)	7,8%	-	-
3	Nein	4	1 (25%)	2,0%	-	-
4	Ja	1	1 (100%)	2,0%	-	-
5	Ja	1	1 (100%)	2,0%	-	-
6	Ja	11	1 (9%)	2,0%	1	1
Klinik	Ja	130*	15 (11,5%)	29,4%	4	-

*Zahl nicht genau zu bestimmen (Geburtsvorbereitungskurse, Kreißsaalführungen)

**Gemeinschaftspraxis

Bei der Rekrutierung über die Klinik bzw. die angeschlossene Elternschule war die direkte Ansprache von einzelnen Paaren im Rahmen der Hebammensprechstunde am erfolgversprechendsten. In der Klinik wurden etwa 130 Frauen bzw. Paare angesprochen, davon waren 15 Frauen zur Teilnahme bereit.

Zur Teilnahme bereit erklärten sich insgesamt 51 Frauen. Davon haben 47 bereits den Fragebogen ausgefüllt. 10 Nabelschnurblutentnahmen stehen noch aus. Nicht bei allen

Teilnehmerinnen konnte Nabelschnurblut entnommen werden. Einige Frauen haben nicht in der beteiligten Entnahmeklinik entbunden. Die Rekrutierung wurde Mitte März beendet.

Im Rekrutierungszeitraum beträgt die Geburtenanzahl in der Entnahmeklinik (St. Joseph-Stift) ca. 1000 Geburten. Etwa 20% der potentiellen Teilnehmerinnen mit Migrationshintergrund konnten aufgrund von Sprach- oder Verständigungsproblemen nicht in die Studie einbezogen werden. Von den verbleibenden 800 Geburten wurden etwa 200 werdende Mütter durch niedergelassene Gynäkologen, Klinikpersonal oder Mitarbeiterinnen des BIPS angesprochen/erreicht. Damit liegt die geschätzte Response im bisherigen Rekrutierungszeitraum bei ca. 25%.

Als Gründe für eine Nichtteilnahme wurden bisher vor allem folgende Gründe angegeben:

- Die Ungewissheit, ob eine Hauptstudie zu Stande kommt.
- Die Verwendung der Proben innerhalb der Machbarkeitsstudie ungewiss.
- Eine Nabelschnurblutspende für therapeutische Zwecke wurde bevorzugt.
- Eltern wollten nicht für das Kind entscheiden, ob genetische Informationen (Nabelschnurblut) in einer Studie verwendet werden
- Die Entbindung wurde doch in einer anderen Klinik bzw. im Geburtshaus geplant.

Insgesamt liegt die Teilnahmebereitschaft bei Personen mit höherem Bildungsstand etwas höher. Über den Vergleich zwischen Nichtteilnehmerinnen und Teilnehmerinnen können wir jedoch keine genaue Aussage treffen, da nur wenige Daten von nicht Nichtteilnehmern vorliegen.

7 ARBEITSPAKET 5 (AP 5) – DATENANALYSE UND ERARBEITUNG VON EMPFEHLUNGEN

Im zusammenführenden Arbeitspaket (AP5) wurden auf Basis der praktischen Erfahrungen und zusammen mit den beteiligten Wissenschaftlern und kooperierenden Institutionen (Krankenhaus St. Joseph Stift, José Carreras Stammzellbank) Empfehlungen für eine mögliche nationale Geburtskohorte erarbeitet. Dabei werden verschiedene Bereiche berücksichtigt:

- technische, logistische, strukturelle, finanzielle und personelle Anforderungen an den Aufbau einer Geburtskohorte; Bewertung der Machbarkeitsstudie unter Berücksichtigung der bundesdeutschen Forschungslandschaft, des Datenschutzes und ethischer Rahmenbedingungen und Auflagen.
- Organisatorischer, zeitlicher und finanzieller Aufwand in Bezug auf Gewinnung und Asservierung von Nabelschnurblut; Diskussion von alternativen Vorgehensweisen.
- Aspekte der organisatorischen Anbindung einer Geburtskohorte an die Nationale Kohorte bzw. die entsprechenden Rekrutierungszentren einerseits, und an das I4C andererseits.

7.1 HINTERGRUND - ALLGEMEINE EMPFEHLUNGEN

Der prospektive Ansatz einer (Geburts-)Kohortenstudie ist von besonderer Bedeutung bei der Erforschung des Einflusses von prä-, peri- und postnatalen Entwicklungsphasen auf die Entwicklung verschiedener (frühkindlicher) Erkrankungen und ermöglicht eine direkte Expositionserfassung mit Hilfe der Entnahme von Bioproben (z.B. Urin, Blut, Nabelschnurblut) zu verschiedenen Zeitpunkten im Lebensverlauf. Die prä-, peri- und postnatalen Entwicklungsphasen sind besonders kritische Zeitfenster gegenüber ungünstigen Umwelteinflüssen.

Eine retrospektive Erfassung von Expositionen in der prä- und postnatalen Entwicklungsphase ist deutlich fehleranfälliger (birth cohort vs. case-control design; Recall Bias). Daher ermöglichen Geburtskohorten vielversprechende Forschungsansätze unter *Life--Course*-Perspektive. Das ultimative Ziel wäre die Prävention zahlreicher Erkrankungen durch gesunde Umweltbedingungen und Verhaltensweisen.

In Deutschland wurden bisher keine umfassenden Geburtskohorten aufgelegt, seitens des Umweltbundesamtes wurde jedoch die Entwicklung eines Designs für eine Umwelt-Geburtenkohorte gefördert (Federführung: Prof. Jöckel, Uni Essen-Duisburg). Die Ergebnisse wurden im Lauf der Jahre 2011/2012 fertiggestellt und auf den epidemiologischen Jahrestagungen im Herbst 2011 summarisch vorgestellt. Das BIPS war durch Prof. Wolfgang Ahrens und Mitarbeiter an der Konzeptionierungsphase beteiligt.

Bei diesem Ansatz lag der Schwerpunkt jedoch auf der Ermittlung des Einflusses von Umweltschadstoffen auf verschiedene Outcomes. Krebserkrankungen spielten eine untergeordnete Rolle. Bei einem Fokus auf einer seltenen Erkrankung wie Leukämien im Kindesalter ist eine möglichst große Teilnehmerzahl und eine internationale Vergleichbarkeit und Vernetzung (z.B. National Children's Study, Danish National Birth Cohort, I4C etc.) zwingend notwendig, um ein Poolen von Daten mit anderen Geburtskohorten zu ermöglichen. Eine Fokussierung allein auf kindliche Krebserkrankung erscheint aus verschiedenen Gründen jedoch nicht sinnvoll. Eine Kooperation verschiedener deutscher Forschungsinstitute bzw. Bestrebungen, in Deutschland eine Geburtskohorte zu etablieren, wäre ratsam.

Wenn eine Nabelschnurblutspende für die Studie ein Einschlusskriterium sein sollte, müssen die konkurrierenden Interessen (Stammzellspende vs. Forschungszwecke) beachtet werden und Lösungen dafür gefunden werden (siehe 0).

Bei einer Kohorte eines solchen Umfangs, ist eine längere Pilotphase zwingend notwendig, um alle Instrumente, Abläufe und Prozesse vorab zu testen (Golding J. 2009).

7.2 REKRUTIERUNG UND RESPONSE

7.2.1 Zeitpunkt der Rekrutierung

Wünschenswert für die Rekrutierung innerhalb einer Geburtskohorte ist ein möglichst früher Zeitpunkt in der Schwangerschaft, um eine detaillierte Expositionserfassung während der Schwangerschaft zu ermöglichen. Die ersten Monate der Schwangerschaft

sind für die Entwicklung des ungeborenen Kindes besonders entscheidend. Einige Geburtskohorten hatten den Ansatz bereits präkonzeptionell einzuschließen, jedoch waren die Erfahrungen damit eher negativ, daher ist dies eher nicht empfehlenswert (Golding 2008).

7.2.2 Rekrutierungswege

Durch den Wunsch werdende Mütter möglichst früh in der Schwangerschaft anzusprechen, ist ein multimodaler Ansatz notwendig, d.h. für die Rekrutierung verschiedenste Vertreter des Versorgungssystems einzubinden. Für eine große deutsche Geburtskohorte wäre es notwendig nach Schlüsselpersonen für die Rekrutierung zu suchen. Mögliche Rekrutierungswege sind:

- Niedergelassene GynäkologInnen
 - Spezialisten für Pränatalmedizin und Ultraschalldiagnostik
 - Genetische Beratungsstellen
 - Praxen mit ‚besonderen Leistungen‘ (z.B. 3D/4D Ultraschall)
- Geburtskliniken
- Hebammen
- Angebote für Schwangere:
 - Kreißsaalbegehungen
 - Hebammensprechstunden
 - Oberarztsprechstunden
 - Geburtsvorbereitungskurse

In der Machbarkeitsstudie wurden verschiedene Rekrutierungswege getestet. Insgesamt muss festgehalten werden, dass die Einstellung zur Studie und die Motivation der Personen, die für die Studie rekrutieren, die entscheidenden Faktoren für eine erfolgreiche Ansprache sind. Daher ist eine Ansprache werdender Mütter und Väter durch eigenes Personal zu empfehlen. Die Etablierung von permanentem Studienpersonal in Geburtskliniken wäre zu überdenken, da der persönliche Kontakt mehr Kontrolle über den Verlauf der Rekrutierung, eine Standardisierung und eine Qualitätskontrolle ermöglicht. Trotzdem ist die Einbindung und Unterstützung von niedergelassenen Ärzten, Hebammen und Geburtskliniken von besonderer Bedeutung. Alle Beteiligten im Versorgungssystem müssen frühzeitig, d.h. schon in der ersten Planungsphase der Studie mit einbezogen werden.

Bei den niedergelassenen GynäkologInnen lag eine geringe Bereitschaft die Studie zu unterstützen vor. Der häufigste Grund dafür war Zeitmangel. Die Zahlung einer Aufwandsentschädigung war für die Beteiligung an der Studie nicht entscheidend. Insgesamt handelt es sich um eine schwer erreichbare Gruppe. Die Identifizierung von Schlüsselfiguren bei der Ansprache wie z.B. Spezialisten für Pränatalmedizin ist zu empfehlen. Für eine bundesweite Studie ist ein frühzeitiger Kontakt mit Interessensverbänden notwendig, um die Teilnahmebereitschaft zu steigern.

Auch in den Kliniken ist die Etablierung der Studie in den Klinikalltag eine besondere Herausforderung. Dabei sind Gespräche mit dem ärztlichen sowie mit dem pflegenden

Personal notwendig. Durch die Arbeit im Schichtdienst ist es jedoch schwer, allen Beteiligten alle Informationen zukommen zu lassen. Um eine Routine bei den Prozessen zu erlangen, ist eine längere Pilotphase besonders wichtig.

Die Nutzung von modernen Informations- und Kommunikationsmedien wird heutzutage immer wichtiger und alltäglicher und diese Medien sollten unbedingt genutzt werden, um gerade jüngere Frauen zu erreichen. Dabei kann das Internet auf verschiedenen Ebenen eingesetzt werden.

Webseiten und soziale Netzwerke können schon bei der Rekrutierung der Frauen eingesetzt werden wie z.B. in der NINFEA-Studie in Italien. Dies kann einmal als Informationsquelle, aber auch als Registrierungstool erfolgen. Man sollte auch über die Rekrutierung hinaus das Internet zur Verbreitung von Informationen über den Verlauf der Studie einsetzen. Darüber hinaus können/ sollten webbasierte Fragebögen bzw. Tools für Tablet PCs und Smartphones eingesetzt werden.

7.2.3 Response

Um die Zielzahlen der Studie möglichst schnell zu erreichen, ist eine hohe Response von besonderer Bedeutung, jedoch auch eine Herausforderung. Es sollten möglichst viele Personen der potentiell verfügbaren Kohorte (schwängere Frauen) erreicht werden. Jedoch sollte auch nicht zu viel Aufwand betrieben werden, Frauen zur Teilnahme zu bewegen, da bei einer longitudinalen Studie der Verlust an Teilnehmern umso höher sein würde (Golding & Birmingham 2009). Eine möglichst unverzerrte Stichprobe, d.h. auch schwer erreichbare Bevölkerungsgruppen, wie z.B. Migrantinnen, sozial schwächere Familien bzw. eine Vollerhebung aller Schwangeren einer Region, zu erreichen wäre wünschenswert, ist aber bei einer Kohortenstudie nicht zwingend notwendig.

Migrationsspezifische Ansätze zur Einbindung von Personen mit Migrationshintergrund (z.B. KiGGS, Nationale Kohorte) sollten diskutiert werden und Fokusgruppengespräche geführt werden.

In der Machbarkeitsstudie haben sich einige Faktoren, die gegen eine Teilnahme sprachen, herauskristallisiert (siehe 0). Jedoch waren dies hauptsächlich Faktoren, die in der Machbarkeitsstudie begründet lagen, wie z.B. die Unklarheit, ob es eine Hauptstudie geben wird etc..

7.2.4 Instrumente zur Steigerung der Response

Um eine möglichst hohe Response zu erreichen, sollte die Studie breit bekannt und den potentiellen Teilnehmerinnen die Teilnahme so leicht wie möglich gemacht werden. Darüber hinaus muss die Teilnahmebereitschaft für spätere Follow ups erhalten bleiben. Eine wichtige Rolle zur Bekanntmachung der Studie spielt die Öffentlichkeitsarbeit z.B. via:

- Public Relations
- Webseite
- Pressearbeit
- Kontakt zu lokalen Partnern/ Berufsverbände
- Ggf. Zertifikat für kooperierende Praxen und Kliniken

- Newsletter

Dabei muss jedoch darauf geachtet werden, dass eine zu offensive Öffentlichkeitsarbeit auch nachteilige Effekte haben kann. Eine negative Presse kann die Teilnahmebereitschaft deutlich senken.

Für die bessere Erreichbarkeit sollte für die (potentiellen) Studienteilnehmerinnen eine kostenfreie Hotline eingerichtet werden. Darüber hinaus sollten die Studienteilnehmerinnen regelmäßig über den Verlauf der Studie informiert werden (Newsletter, Webseite).

Der Einsatz von Incentives ist für die meisten (potentiellen) Teilnehmerinnen nicht entscheidend. Die Motivation ist meist, an etwas Sinnvollem teilzunehmen und einen Beitrag zu leisten. Jedoch kann ein Incentive für Teilnehmerinnen mit niedrigerem Einkommen ein zusätzlicher Faktor sein.

Darüber hinaus kann der Einsatz von modernen Informations- und Kommunikationsmedien die Response in bestimmten Bevölkerungsgruppen steigern (siehe 0).

7.3 BEFRAGUNG UND FOLLOW UP

Es sollten vorgeburtliche Fragebögen von der werdenden Mutter und möglichst auch vom leiblichen Vater ausgefüllt werden. Selbstausfüller haben gegenüber einem Interview den Vorteil, dass die Probandinnen unangenehme Fragen zuverlässiger beantworten, jedoch können Sie bei Fragen nicht direkt nachfragen. Computer Assisted Personal Interviewing (CAPI) oder Computer Assisted Telephone Interviewing (CATI) haben den Vorteil des persönlichen Kontakts und der entstehenden Bindung zwischen Teilnehmerinnen und Studienpersonal, was wiederum einen Einfluss auf die Follow up-Response hat.

Am kostengünstigsten und für die computerversierte Probandin am bequemsten sind webbasierte Fragebögen, wobei hier teilweise datenschutzrechtliche Bedenken auftreten.

Es sollte sich möglichst nicht auf eine Variante beschränkt werden, sondern Alternativen angeboten werden. Neuere Informations- und Kommunikationsmedien sprechen bestimmte Bevölkerungsgruppen besonders an. Insgesamt sollten die Fragen leicht verständlich und die Fragebögen nicht zu lang sein, das ergab auch die Auswertung der Akzeptanzfragebogen, den die Mütter anonym ausfüllen konnten. Daher wäre zu empfehlen z.B. die vorgeburtliche Befragung auf 2-3 Fragebögen/ Befragungen aufzuteilen. Jedoch dürfen die Abstände zwischen den Befragungen nicht zu eng gewählt werden und die Anzahl der Befragungen nicht zu groß sein.

Es sollten darüber hinaus möglichst alle Studienmaterialien in verschiedenen Sprachen (z.B. Türkisch und Russisch, kann regional unterschiedlich sein) vorliegen bzw. angeboten werden. Studienpersonal mit entsprechenden Sprachkenntnissen ist von Vorteil.

Für eine Befragung von werdenden Müttern (pränatal) wird auf Basis der Literatur vorgeschlagen, folgende Faktoren zu berücksichtigen:

- umweltbezogene und lebensstilbezogene (Risiko-)Faktoren

- Ionisierende Strahlung
 - Wohnraumnähe zu Kernkraftwerken
 - Präkonzeptionelle und pränatale Exposition
 - Röntgenuntersuchung *in utero*
 - Häusliches Radon
- Nicht-ionisierende Strahlung durch Elektromagnetische Felder (EMF)
- Chemikalien
 - Pestizide
 - Luftschadstoffe
 - Tabakrauchexposition, Alkoholkonsum
 - Antibiotika-Einnahme der Mutter während der Schwangerschaft
- Sozialstatus
- Geburtsgewicht
- Geschlecht
- Mütterliche Ernährung während der Schwangerschaft
- Folsäure
- Veränderungen des Abwehrsystems
 - Infektionen und Immunisierung
 - Mütterliche Infektionen während der Schwangerschaft

7.4 BIOMONITORING - NABELSCHNURBLUT UND ANDERE PROBEN BIOLOGISCHEN MATERIALS

Nabelschnurblut ist von großem Interesse für die Forschung vor allem im Bereich der Ermittlung von vorgeburtlichen Expositionen bezüglich verschiedener Umwelteinflüsse, aber auch für die DNA-Gewinnung. Daher werden in den meisten Geburtskohorten Nabelschnurblutproben entnommen (Vrijheid et al., 2012). Die Vor- und Nachteile sind im Folgenden aufgeführt:

Vorteile:

- Die Entnahme ist nicht invasiv und stellt keine Gefährdung des Kindes oder der Mutter dar.
- Vorgeburtliche Expositionen durch z.B. Umweltschadstoffe können durch Analysen des Nabelschnurblutes abgeschätzt werden.
- Obwohl die Möglichkeit, während der Schwangerschaft mehrmals mütterliche Blutproben zu gewinnen, eindeutig ein Vorteil ist, spricht für das Nabelschnurblut, dass es im direkten Kontakt zum Fötus steht. (Needham, 2005).

Nachteile:

- Die Sammlung von Nabelschnurblut in einer epidemiologischen Studie kann schwierig und kostspielig sein. Ein Grund dafür ist, dass eine Geburt, wenn es sich nicht um einen geplanten Kaiserschnitt handelt, nicht planbar ist.
- Durch die Unruhe, die eine Geburt unter Umständen mit sich bringt, ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass die Entnahme vernachlässigt wird.

- Bei einer krankenhausbasierten Studie, die nur bestimmte Krankenhäuser einschließt, kann es dazu kommen, dass Frauen in nicht teilnehmende Kliniken eingewiesen werden oder zu Hause entbinden und dadurch Proben nicht entnommen werden können.
- Es liegen eventuell konkurrierende Interesse für die Nutzung des Nabelschnurblutes vor, wie etwa eine private Einlagerung, eine Spende für die Leukämietherapie oder andere Forschungsprojekte (Reis et al., 2008). Bisher wird jedoch immer noch bei über 90% der Entbindungen kein Nabelschnurblut entnommen (laut DKMS: 97%). In Krankenhäusern, die bei der Stammzellspende aktiv sind, kann die Zahl der Nabelschnurblutentnahmen jedoch deutlich höher liegen.

Neben Nabelschnurblut ist auch weiteres biologisches Material in einer Geburtskohorte von Interesse. Dies beschränkt sich nicht nur allein auf Proben des Kindes, sondern betrifft insbesondere Proben der Mutter und teilweise auch des Vaters. Dies umfasst verschiedene Probenarten, wie z.B. Urin, Blut, Haare, Speichel und später Muttermilch, welche einerseits für genetische Analysen, aber auch zur Expositionsabschätzung (auch als Surrogat für die *in utero* Exposition des Kindes) hinsichtlich verschiedener Schadstoffe (z.B. Schwermetalle, PCBs, Pestizide etc.) und zur Bestimmung verschiedener Hormone genutzt werden, aber auch für klassische klinische Parameter bzw. immunologische Untersuchungen. Unter der Geburt sind neben dem Nabelschnurblut auch noch Fruchtwasser-, Nabelschnur- und Mekonium-Proben von Interesse. Messungen von hormonell wirksamen bzw. stoffwechselerändernden Substanzen im Nabelschnurblut, Fruchtwasser oder Mekonium („Kindspech“) haben eindeutig gezeigt, dass solche Substanzen in diese Medien eindringen und den Fötus beeinflussen können. Das Mekonium ist dabei von Interesse, da sich der erste Stuhlgang des Kindes bereits *in utero* im ersten Trimester zu bilden beginnt und somit eine längere bzw. kumulative Aufzeichnung einer Exposition *in utero* darstellt (Barr et al., 2007). Parallel zu einer Nabelschnurblutentnahme wird nach der Geburt meist venöses Blut der Mutter und teilweise Blut des Babys aus der Ferse abgenommen.

7.4.1 Gewinnung

Durch die konkurrierenden Interessen bei der Nabelschnurblutspende sollte die Möglichkeit der Kombination der Studienteilnahme mit der Stammzellspende für therapeutische Zwecke offen gehalten werde. Wichtig ist, dass im Klinikalltag eine Verwechslung der Spendemöglichkeiten ausgeschlossen wird. Als Entnahmesystem würden wir Röhrchensysteme empfehlen, um sich einerseits von der Beutelentnahme und somit von der Stammzellspende zu unterscheiden, aber auch aus Gründen der Probenverarbeitung. Für Studienzwecke ist eine geringere Menge im Vergleich zur Stammzellspende notwendig.

7.4.2 Verarbeitung und Asservierung

Bei größeren (Geburts-)kohorten muss darauf geachtet werden, dass mit dem gewonnenen Material verschiedenste Analysen durchgeführt werden können, da nicht

immer alle Fragestellungen von Beginn an klar definiert sind und sich auch später durch neue Erkenntnisse weitere Fragestellungen bzw. Analysen ergeben können. Daher ist es notwendig, viele verschiedene Bestandteile aus dem Nabelschnurblut zu isolieren (Serum, Plasma, Vollblut, rote Blutkörperchen, Buffy coat bzw. DNA) und diese in verschiedene Fraktionen aufzuteilen und einzufrieren, um eine Vielzahl von unterschiedlichen Analysen zu ermöglichen.

Bei der Aufbereitung und Lagerung der Proben muss darauf geachtet werden, dass verschiedene Qualitätsparameter eingehalten werden, um die Qualität der Proben zu gewährleisten. Dabei muss besonders darauf geachtet werden, dass:

- alle Abläufe standardisiert sind,
- ein Mindestvolumen für die verschiedenen Blut-Entnahmesysteme festgelegt wurde, um das Mischungsverhältnis von Zusätzen und Blutprobe einzuhalten,
- die max. Dauer der Zeitspanne zwischen Entnahme und Weiterverarbeitung im Labor festgelegt wurde, in Hinblick auf später durchzuführende Analysen.
- die Probenlagerung der verschiedenen Blutfraktionen entsprechend dem Material gewählt wird (Lagerung von DNA bei -20°C; Serum, Plasma, WBC, RBC: -80°C; lebende Zellen: flüssiger Stickstoff)
- und das Material und alle weiteren Schritte entsprechend der später gewünschten Analysen gewählt werden.

Um eine zeitnahe Verarbeitung der Proben und damit auch eine optimale Probenqualität zu gewährleisten, wäre eine dezentrale Verarbeitung empfehlenswert. Die Einbeziehung der Studienzentren der Nationalen Kohorte oder anderer Forschungsinstitute bzw. lokaler Blutbanken bei der zeitnahen Verarbeitung der Proben und zur Senkung der Kosten wäre ratsam. Die Etablierung einer eigenen zentralen Bioprobenbank scheint bei einer Größenordnung von 100.000 Familien für die Einlagerung und Verwaltung der entnommenen Bioproben sinnvoll. Details zur Nutzung des biologischen Materials und entsprechende Empfehlungen hinsichtlich der Probenqualität siehe auch Kapitel 3.2.5.

7.5 AUFLAGEN - DATENSCHUTZ UND ETHIK

Bei großen epidemiologischen Studien, insbesondere wenn diese die Gewinnung, Analyse und Einlagerung von Biomaterialien beinhalten, sind verschiedene Aspekte hinsichtlich der ethischen und datenschutzrechtlichen Beurteilung zu berücksichtigen. Es wird ein Nutzen für die Gesellschaft erwartet und das Individuum (der Teilnehmer) soll vor möglichen Schäden oder Nachteilen geschützt werden. Bei Untersuchungen mit nicht einwilligungsfähigen Probanden wie z.B. Kindern steht man darüber hinaus vor besonderen Herausforderungen.

Für die geplante Geburtskohorte fehlt bislang jedoch eine eindeutige rechtliche Grundlage, da das im Februar 2010 in Kraft getretene Gesetz über genetische Untersuchungen am Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) nicht für genetische Untersuchungen und Analysen und den Umgang mit genetischen Proben und Daten zu Forschungszwecken gilt. Da die Anzahl und Bedeutung von Biobanken für die Forschung ebenso wie die

Vernetzung zu Forschungsverbänden deutlich zunimmt, hat der Deutsche Ethikrat eine Stellungnahme zu diesem Thema veröffentlicht (Deutscher Ethikrat 06/2010) und Empfehlungen für ein „Fünf-Säulen-Konzept“ ausgesprochen zur Lösung der ungeklärten rechtlichen Probleme. Darin wird z.B. vorgeschlagen, die im Datenschutz geforderte enge Zweckbindung bei der Verwendung von Daten und Proben durch ein umfassendes Biobankgeheimnis zu ersetzen.

Die Struktur und der Zweck einer etwa bundesweiten Geburts- bzw. Schwangerenkohorte sind mit der gerade bewilligten „Nationalen Kohorte“ zu vergleichen, allerdings mit der Ausnahme, dass nicht einwilligungsfähige Probanden mit untersucht würden. In Deutschland wurden darüber hinaus auch schon einige größere epidemiologische Kohortenstudien mit Kindern durchgeführt, wie etwa die KIGGS-Studie (RKI) oder die IDEFICS-Studie (BIPS). Bei der IDEFICS-Studie handelt es sich um eine von der EU geförderte Interventionsstudie bei der Kinder im Alter von 2-9 Jahren in acht europäischen Ländern untersucht wurden. In dieser Studie wurden Urin-, Blut- und Stuhl- und Speicheluntersuchungen inkl. DNA-Analysen durchgeführt. Die KIGGS-Studie umfasste ebenso Urin- und Blut-Analysen. Wenn die wissenschaftliche Notwendigkeit einer solchen Geburtskohorte ausreichend begründet werden kann, stehen unserer Ansicht nach der Durchführung keine ethischen und datenschutzrechtlichen Gründe im Wege.

Gespräche mit der Landesdatenschutzbeauftragten ergaben folgende generelle Punkte, die besonderer Beachtung bedürfen:

- Möglichst wenige Stellen bei der Datenhaltung einbeziehen
- Kohorten-/Forschungsansatz muss gut begründet sein
- Frühzeitige Trennung von personenidentifizierenden Daten und Befragungs-/Analysedaten/ Bioproben

7.6 FÖRDERUNG UND FINANZIERUNG

Bei einer Kohortengröße von ca. 100.000 Mutter-Kind-Paaren ist ein großer logistischer Aufwand notwendig, um einen reibungslosen Ablauf der Studie zu gewährleisten. Zentrale Strukturen wie etwa die Einrichtung einer „Geschäftsstelle“ bzw. einer zentralen Studienleitung, die das Studienprotokoll entwickelt, müssen etabliert werden. Durch die Nutzung von etablierten Strukturen (z.B. Nationale Kohorte) könnten jedoch Kosten eingespart werden.

Die Kosten sind von vielen Aspekten abhängig:

- Teilnehmerzahl
- Response (Akquiseaufwand)
- Höhe der Incentives
- Anzahl der Nachuntersuchungen bzw. Befragungen
- Anzahl und Menge der entnommenen und einzulagernden Proben
- Höhe der Aufwandsentschädigung für die Entnahme des biologischen Materials

Allein für die Infrastruktur der zentralen Bioprobenlagerung ist mit Kosten von mehreren Millionen Euro zu rechnen, wenn in größerem Umfang biologisches Material eingelagert werden soll.

7.7 FAZIT

Die Etablierung einer bundesweiten nationalen Geburtskohorte in Deutschland wäre von hohem wissenschaftlichem und gesellschaftlichem Interesse. International gibt es viel Bewegung zu der Frage, Geburtskohorten zu etablieren bzw. Daten von verschiedenen internationalen Geburtskohorten zu poolen. In Deutschland gibt es jedoch keine umfassende Geburtskohorte. Ein Konzept für eine umweltepidemiologische Geburtskohorte liegt vor und eine Kooperation bei der Bestrebung, eine bundesweite Geburtskohorte zu etablieren, wäre ratsam. Der Kontakt zum I4C und verschiedenen Geburtskohorten (z.B. NINFEA) besteht bereits und sollte weiter intensiviert werden, da eine internationale Einbindung zwingend notwendig ist. Dies ist auch von besonderer Bedeutung bei der Suche nach Finanzierungsmöglichkeiten.

7.8 LITERATUR ZU AP5

Barr DB, Bishop A, Needham LL. Concentrations of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit. *Reprod Toxicol.* 2007; 23:260-266.

Barr DB, Wang RY, Needham LL. Biologic monitoring of exposure to environmental chemicals throughout the life stages: requirements and issues for consideration for the National Children's Study. *Environ Health Perspect.* 2005; 113:1083-1091.

Golding J. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Who should be studied and when in a longitudinal birth cohort? 2009 Jul;23 Suppl 1:15–22.

Golding J. Preparation, piloting and validation for a longitudinal birth cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009 Jul;23 Suppl 1:201-12.

Golding J, Birmingham K. Enrollment and response rates in a longitudinal birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009 Jul;23 Suppl 1:73-85.

Needham LL. Assessing exposure to organophosphorus pesticides by biomonitoring in epidemiologic studies of birth outcomes. *Environ Health Perspect.* 2005; 113:494-498.

Reis MF, Segurado S, Brantes A, Simoes HT, Melim JM, Geraldes V, Miguel JP. Ethics issues experienced in HBM within Portuguese health surveillance and research projects. *Environ Health.* 2008; 7 Suppl 1:S5.

Vrijheid M, Casas M, Bergstrom A, Carmichael A, Cordier S, Eggesbo M, Eller E, Fantini MP, Fernandez MF, Fernandez-Somoano A, Gehring U, Grazuleviciene R, Hohmann C, Karvonen AM, Keil T, Kogevinas M, Koppen G, Kramer U, Kuehni CE, Magnus P, Majewska R, Andersen AM, Patelarou E, Petersen MS, Pierik FH, Polanska K, Porta D, Richiardi L, Santos AC, Slama R, Sram RJ, Thijs C, Tischer C, Toft G, Trnovec T, Vandentorren S, Vrijkotte TG, Wilhelm M, Wright J, Nieuwenhuijsen M (2012) European birth cohorts for environmental health research. *Environ Health Perspect* 120:29-37.

Zhang Y, Lin L, Cao Y, Chen B, Zheng L, Ge RS. Phthalate levels and low birth weight: a nested case-control study of Chinese newborns. *J Pediatr.* 2009; 155:500-504.

| Verantwortung für Mensch und Umwelt |

Kontakt:

Bundesamt für Strahlenschutz

Postfach 10 01 49

38201 Salzgitter

Telefon: + 49 30 18333 - 0

Telefax: + 49 30 18333 - 1885

Internet: www.bfs.de

E-Mail: ePost@bfs.de

Gedruckt auf Recyclingpapier aus 100 % Altpapier.



Bundesamt für Strahlenschutz