

Technische Universität München

Aus der Forschergruppe Diabetes,
Lehrstuhl Diabetes und Gestationsdiabetes,
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
und dem Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. A.-G. Ziegler)

**Infektionserkrankungen und Fieber in früher Kindheit als Risikofaktoren für das Auftreten von
Inselautoimmunität bei Kindern des Typ 1 Diabetes Hochrisikokollektivs der BABYDIÄT-Studie**

Fabienne Sophie Wehweck

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. A.-G. Ziegler

2. Univ.-Prof. Dr. St. Burdach

Die Dissertation wurde am 19.01.2015 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.10.2015 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....1

Abbildungsverzeichnis.....4

Tabellenverzeichnis.....5

Anhangsverzeichnis.....6

Abkürzungsverzeichnis.....8

1. Einleitung9

2. Grundlagen.....12

 2.1. Klinisches Bild von Diabetes mellitus.....12

 2.2. Epidemiologie des Typ 1 Diabetes.....12

 2.3. Pathogenese von Typ 1 Diabetes13

 Familiäre Belastung und Genetik bei Typ 1 Diabetes14

 Inselautoantikörper.....16

 Insulitis und zelluläre Immunreaktion19

 2.4. Umweltfaktoren21

 Infektionen22

 Fieber29

 Kaiserschnitt.....30

 Ernährungsfaktoren31

 Antibiotika32

 Impfungen32

3. Material und Methoden34

 3.1. Studienkollektiv.....34

 3.2. Datenerhebung35

 Fragebögen und Protokolle35

 Erkrankungen35

 Fieber40

Sonstige Daten	41
3.3. Analytische Methoden	42
Studienmaterial.....	42
Messung der Inselautoantikörper	42
Genotypisierung.....	43
3.4. Statistik.....	43
4. Ergebnisse	47
4.1. Datenerfassung in der BABYDIÄT-Studie	47
Erfasste Tage bei Kindern der BABYDIÄT-Studie	47
Auftreten von Infektionen bei Kindern der BABYDIÄT-Studie	50
Auftreten von Fieber bei Kindern der BABYDIÄT-Studie	54
4.2. Auftreten von Infektionen und Fieber bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern in der BABYDIÄT-Studie	55
Charakterisierung von Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern	55
Auftreten von Infektionen bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern	56
Auftreten von Fieber bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern	60
Auftreten von fieberhaften und nicht fieberhaften Infektionen bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern.....	62
Auftreten von Infektionen und Fieber vor und nach Serokonversion bei Inselautoantikörper positiven Kindern	63
Matching von Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern	63
Auftreten von Infektionen bei im ersten Lebensjahr serokonvertierten Kindern	64
4.3. Auftreten von Infektionen und Fieber in Abhängigkeit vom Geschlecht, Geburtsmodus und IFIH-1 rs2111485 SNP in der BABYDIÄT-Studie	66
Auftreten von Infektionen und Fieber in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	66
Auftreten von Infektionen und Fieber in Abhängigkeit vom Geburtsmodus und IFIH-1 rs2111485 SNP	66
5. Diskussion	68
5.1. Datenerfassung in der BABYDIÄT-Studie	68

Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit	68
Auftreten von Infektionen und Fieber bei Kindern der BABYDIÄT-Studie	71
5.2. Auftreten von Infektionen und Fieber bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern in der BABYDIÄT-Studie	72
Auftreten von Infektionen bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern	72
Auftreten von Fieber und fieberhaften und nicht fieberhaften Infektionen bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern	76
Auftreten von Infektionen und Fieber vor und nach Serokonversion bei Inselautoantikörper positiven Kindern	77
Matching von Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern	78
Auftreten von Infektionen bei im ersten Lebensjahr serokonvertierten Kindern	79
Diskussion der Hypothesen zum Zusammenhang zwischen Infektionen, Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes.....	80
5.3. Auftreten von Infektionen und Fieber in Abhängigkeit vom Geschlecht, Geburtsmodus und IFIH-1 rs2111485 SNP in der BABYDIÄT-Studie	84
Auftreten von Infektionen und Fieber in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	85
Auftreten von Infektionserkrankungen und Fieber in Abhängigkeit vom Geburtsmodus und IFIH-1 rs2111485 SNP	86
6. Zusammenfassung.....	88
Literaturverzeichnis.....	92
Anhang	113
Publikationsliste	149
Danksagung.....	150
Lebenslauf.....	151
Eidesstattliche Erklärung.....	152

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlauf der Typ 1 Diabetes Pathogenese14

Abbildung 2: Risikostratifizierung für Typ 1 Diabetes anhand der Inselautoantikörper und HLA-Genotypen19

Abbildung 3: Zusammenfassung der virusinduzierten Pathogenese von Typ 1 Diabetes (modifiziert nach (van der Werf et al., 2007))27

Abbildung 4: Häufigkeit der Infektionsgruppen in den ersten 3 Lebensjahren bei Kindern der BABYDIÄT-Studie.....50

Abbildung 5: Häufigkeit der Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereiches und des Auges in den ersten 3 Lebensjahren bei Kindern der BABYDIÄT-Studie.....51

Abbildung 6: Auftreten von Infektionen in den ersten 3 Lebensjahren bei Kindern der BABYDIÄT-Studie52

Abbildung 7: Auftreten von nicht fieberhaften Infektionen in den ersten 3 Lebensjahren bei Kindern der BABYDIÄT-Studie53

Abbildung 8: Auftreten von fieberhaften Infektionen in den ersten 3 Lebensjahren bei Kindern der BABYDIÄT-Studie.....53

Abbildung 9: Auftreten von Fieberereignissen und fieberhaften Infektionserkrankungen in den ersten 3 Lebensjahren bei Kindern der BABYDIÄT-Studie55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Umweltfaktoren in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes22

Tabelle 2: Hinweise auf eine kausale Beziehung zwischen enteroviralen Infektionen und Typ 1 Diabetes24

Tabelle 3: Anzahl der erfassten Tage in der BABYDIÄT-Studie47

Tabelle 4: Anzahl der erfassten Tage zwischen Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern, Mädchen und Jungen und natürlich und Kaiserschnitt geborenen Kindern49

Tabelle 5: Anzahl der Neuerkrankungen mit Infektionen in den ersten 3 Lebensjahren bei Kindern der BABYDIÄT-Studie54

Tabelle 6: Verteilung von Geschlecht, Geburtsmodus, IFIH-1 rs2111485 SNP und diabetischen Verwandten zwischen Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern56

Tabelle 7: Anzahl der Infektionen bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern in den ersten 3 Lebensjahren.....57

Tabelle 8: Hazard Ratio (95% CI) für Serokonversion zu Inselautoantikörpern bei Kindern der BABYDIÄT-Studie anhand der Anzahl an Infektionen und Fieberereignissen in den ersten und zweiten 6 Lebensmonaten58

Tabelle 9: Hazard Ratio (95% CI) für Serokonversion zu Inselautoantikörpern bei Kindern der BABYDIÄT-Studie anhand der Anzahl an Infektionen in den letzten 6 Monaten vor Serokonversion59

Tabelle 10: Anzahl der Infektionen der Untergruppen der Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern in den ersten 3 Lebensjahren.....60

Tabelle 11: Anzahl von Infektionen und Fieber vor und nach Serokonversion bei Inselautoantikörper positiven Kindern.....63

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Wochenprotokoll Erkrankungen und Medikamente des Kindes113

Anhang 2: Einteilung der Infektionsgruppen.....114

Anhang 3: Anzahl der erfassten Tage zwischen im ersten Lebensjahr serokonvertierten und später serokonvertierten, im ersten Lebensjahr serokonvertierten und Autoantikörper negativen Kindern118

Anhang 4: Anzahl der erfassten Tage bei Fällen und Kontrollen beim Matching119

Anhang 5: Anzahl der Erkrankungstage bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern...120

Anhang 6: Anzahl der Infektionen der Untergruppe Infektionen der oberen Atemwege bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern121

Anhang 7: Anzahl der Fieberereignisse Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern122

Anhang 8: Anzahl der Fiebertage bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern124

Anhang 9: Anzahl der Infektionen ohne Fieber bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern.....126

Anhang 10: Anzahl der Infektionen mit Fieber bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern.....127

Anhang 11: Anzahl der Infektionen bei Fällen und Kontrollen beim Matching128

Anhang 12: Anzahl der Erkrankungstage bei Fällen und Kontrollen beim Matching.....129

Anhang 13: Anzahl der Infektionen ohne Fieber bei Fällen und Kontrollen beim Matching130

Anhang 14: Anzahl der Infektionen mit Fieber bei Fällen und Kontrollen beim Matching131

Anhang 15: Anzahl der Fieberereignisse bei Fällen und Kontrollen beim Matching132

Anhang 16: Anzahl der Fiebertage bei Fällen und Kontrollen beim Matching133

Anhang 17: Anzahl der Infektionen bei im ersten Lebensjahr serokonvertierten und später serokonvertierten, im ersten Lebensjahr serokonvertierten und Autoantikörper negativen Kindern.....134

Anhang 18: Anzahl der Infektionen ohne Fieber bei im ersten Lebensjahr serokonvertierten und später serokonvertierten, im ersten Lebensjahr serokonvertierten und Autoantikörper negativen Kindern.....136

Anhang 19: Anzahl der Infektionen mit Fieber bei im ersten Lebensjahr serokonvertierten und später serokonvertierten, im ersten Lebensjahr serokonvertierten und Autoantikörper negativen Kindern.....	138
Anhang 20: Anzahl der Infektionen bei Mädchen und Jungen	140
Anhang 21: Anzahl der Fieberereignissen bei Mädchen und Jungen	141
Anhang 22: Anzahl der Infektionen bei Kindern mit Hochrisiko und Niedrigrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP.....	143
Anhang 23: Anzahl der Infektionen bei natürlich und Kaiserschnitt geborenen Kindern.....	144
Anhang 24: Anzahl der Fieberereignissen bei Kindern mit Hochrisiko und Niedrigrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP.....	145
Anhang 25: Anzahl der Fieberereignissen bei natürlich und Kaiserschnitt geborenen Kindern	147

Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
BB-Ratten	biobreeding Ratten
CD	cluster of differentiation
CI	Konfidenzintervall
GADA	Glutamatdecarboxylase Antikörper
HLA	humanes Leukozytenantigen
HR	Hazard Ratio
IAA	Insulinautoantikörper
IA-2A	Tyrosinphosphatase-homologes Protein IA-2 Antikörper
IA-2 β A	Tyrosinphosphatase-homologes Protein IA-2 β Antikörper
ICA	Inselzell-Antikörper
IFIH-1	interferon induced with helicase C domain 1
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IQR	interquartile range
IVGTT	intravenöser Glucose Toleranz Test
MHC	major histocompatibility complex
MODY	Maturity Onset Diabetes in the Young
NOD Maus	non obese diabetic Maus
OGTT	oraler Glucose Toleranz Test
SNP	single nucleotide polymorphism
T1D	Typ 1 Diabetes
TEDDY	The Environmental Determinants of Diabetes in the Young
Th ₁ -Zelle	Typ 1-T-Helferzelle
Th ₂ -Zelle	Typ 2-T-Helferzelle
TNF	Tumor Nekrose Faktor
T _{reg}	regulatorische T-Zelle
WHO	World Health Organization
ZnT8A	Zink-Transporter 8 Autoantikörper

1. Einleitung

Typ 1 Diabetes ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter und bislang nur durch eine symptomatische lebenslange Substitutionstherapie mit exogenem Insulin behandelbar. Langzeitschäden sind meist nicht vermeidbar und beeinträchtigen die Lebenserwartung und –qualität der Betroffenen enorm (Herold, 2013). Eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung.

Die Erkrankung gewinnt durch weltweit steigende Neuerkrankungsraten um bis zu 5% pro Jahr (Diamond Project Group, 2006; Vehik et al., 2007) zunehmend an Bedeutung. Alleine in Deutschland erkranken jedes Jahr circa 2200 Kinder unter 14 Jahren an Typ 1 Diabetes (Eehalt et al., 2010; International Diabetes Federation, 2011).

Aufgrund der schlechten Therapierbarkeit der Erkrankung im klinisch manifesten Stadium liegt der Fokus der Forschung auf der präklinischen Phase der Inselautoimmunität, um Maßnahmen der Primärprävention zu finden und die Pathophysiologie der Erkrankung besser zu verstehen. Obwohl erwiesen ist, dass dem Typ 1 Diabetes ein absoluter Insulinmangel aufgrund eines durch Inselautoantikörper (Andersson et al., 2012; Parikka et al., 2012) und einer Autoimmuninsulinitis (Foulis et al., 1986) ausgelösten β -Zellverlustes zu Grunde liegt (Herold, 2013), sind die auslösenden Faktoren bislang nur unzureichend erforscht. Man geht von einer multifaktoriellen Ätiologie mit prädisponierenden Genen (Redondo and Eisenbarth, 2002; Walter et al., 2003), gestörter Immunregulation und pathogenen Umweltfaktoren aus. Letztere bieten einen potentiellen Angriffspunkt für eine Primärprävention.

Da Inselautoimmunität meist schon früh auftritt (Parikka et al., 2012; Ziegler et al., 2012) und die Neuerkrankungsrate gerade in der jüngsten Altersgruppe am stärksten ansteigt (Harjutsalo et al., 2008; Patterson et al., 2009), wird Umweltfaktoren, die bereits in frühesten Kindheit, mit besonderem Augenmerk auf dem ersten Lebensjahr, auf das Immunsystem wirken, größte Bedeutung als potentiell diabetogene Noxen beigemessen. Die Studienlage deutet darauf hin, dass Virusinfektionen (Hyoty and Taylor, 2002) eine zentrale Rolle als exogene Auslösefaktoren bei der Pathogenese von Typ 1 Diabetes spielen. Obwohl sich zahlreiche Hinweise auf kausale Verknüpfungen und Korrelationen zu Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes ergeben haben, ist es bislang nicht gelungen, einen spezifischen diabetogenen Erreger, das vulnerable Zeitintervall für dessen Einwirken oder den genauen Pathomechanismus zu identifizieren. Neben vielen anderen Viren waren beispielsweise Enteroviren (Salminen et al., 2003) und Rotaviren (Honeyman et al., 2000) auf verschiedenen Ebenen mit Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes assoziiert.

Auch das Auftreten von Fieber ist in diesem Zusammenhang von Interesse, da es eine starke Immunantwort (Cunha, 2012a, b) und darüber eine potentiell vollständige und schnelle Beseitigung des möglicherweise diabetogenen Erregers anzeigt (Horwitz et al., 2004; Skarsvik et al., 2006). Andererseits kann Fieber das Begleitsymptom einer schweren Infektion sein und eine überschießende Immunreaktion zu Gewebeschädigung und Reaktivierung autoreaktiver Zellen (Strieter et al., 1990; Horwitz et al., 2004) führen. Im Zusammenhang mit Infektionen wäre es denkbar, dass nur fieberhafte Infekte über eine Gewebeschädigung, oder auch dass nur nicht fieberhafte Infekte über eine unvollständige Erregereliminierung einen diabetogenen Einfluss haben. Folglich ist noch unklar, ob Fieber einen protektiven oder risikosteigernden Effekt bei der Genese von Autoimmunerkrankungen vermittelt.

Trotz zahlreicher Einzelbeobachtungen verschiedener Studiengruppen bleiben diverse Fragen über den Zusammenhang zwischen Infektionen, Fieber und Inselautoimmunität offen. Bislang wurden die Ergebnisse meist nicht aus prospektiven Studien gewonnen, sodass die Kausalität, das vulnerable Zeitfenster und langfristige Effekte unklar bleiben. Bei der Erfassung von Infektionen in prospektiven Studien wurden häufig Interviews in regelmäßigen Abständen verwendet (Snell-Bergeon et al., 2012), anstatt das Krankheitsgeschehen durch tägliche Protokolle zu erfassen, wodurch es zu einem Bias in der Datenerfassung gekommen sein kann.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu überprüfen, ob das Auftreten von Infektionserkrankungen und Fieber in verschiedenen Zeiträumen innerhalb der ersten 3 Lebensjahre mit dem Auftreten von Inselautoimmunität assoziiert ist. So sollte eine sensible Phase für den möglichen Einfluss von Infektionen bzw. Fieber auf den Autoimmunprozess in den ersten Lebensjahren bestimmt werden.

Zudem wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen Inselautoimmunität und spezifischen Infektionsgruppen oder -erkrankungen herzustellen, da es bei der Vielzahl von in der Literatur beschriebenen potentiell diabetogenen Viren bislang keinen eindeutig identifizierten Erreger gibt.

Überdies sollte untersucht werden, ob das zeitgleiche Auftreten von Fieber bei Infekten einen modulierenden Einfluss auf die Korrelation von Infektionen und Inselautoimmunität ausübt.

Diese Korrelation wurde in Bezug auf verschiedene Modelle getestet, die einerseits von kurzfristigen, andererseits von langfristigen Effekten auf das Auftreten von Inselautoimmunität ausgehen, um zu erfahren, wie Infektionen und Fieber am Autoimmunprozess beteiligt sind.

Als potentielle Confounder, die über eine Beeinflussung der Erkrankungshäufigkeit mit der Korrelation zwischen Infektionen bzw. Fieber und Inselautoimmunität interferieren könnten, wurden Geschlecht, Geburtsweg und Risikovarianten des IFIH-1 rs2111485 SNP berücksichtigt.

1. Einleitung

Alle Fragestellungen wurden am Studienkollektiv der prospektiven BABYDIÄT-Studie untersucht, das Kinder mit einem genetischen und familiären Risiko für das Auftreten von Typ 1 Diabetes umfasst (Schmid et al., 2004a; Hummel and Ziegler, 2011). Die Probanden wurden engmaschig auf das Auftreten von Inselautoantikörpern getestet und zudem pathogene Umweltfaktoren und demographische Daten erfasst. Insbesondere Infektionen wurden in täglichen Protokollen detailliert dokumentiert. Die Studie erlaubt somit durch ihr prospektives Design und die intensive Nachverfolgung der Teilnehmer genauere Aussagen über den zeitlichen und somit potentiell kausalen Zusammenhang von Infektionserkrankungen und Inselautoimmunität als Vorläuferstudien.

2. Grundlagen

2.1. Klinisches Bild von Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, bei der es über Insulinmangel zu einer chronischer Hyperglykämie kommt. Folgen sind Störungen des Nährstoffmetabolismus und Langzeitschäden an verschiedenen Organen, insbesondere den Nieren, Blutgefäßen, Augen und peripheren Nerven (WHO, 1999). Die Symptome der Erkrankung umfassen pathologisch erhöhte Blutzuckerwerte (WHO, 1999), Polydipsie, Polyurie, Müdigkeit, Heißhungerattacken und Gewichtsverlust. Seltener Frühsymptome sind das Coma diabeticum, Wadenkrämpfe, Sehstörungen, Hautinfekte oder Potenzstörungen. Als Spätschäden treten Mikro- und Makroangiopathie, Basalmembran- und Nervenschäden auf (Herold, 2013).

Typ 1 Diabetes ist eine organspezifische Autoimmunerkrankung mit einem progredienten Verlust von insulinproduzierenden β -Zellen in den pankreatischen Langerhans-Inseln. Es resultiert ein absoluter Insulinmangel, der eine lebenslange Substitutionstherapie mit exogenem Insulin nötig macht.

Bei Typ 2 Diabetes hingegen entsteht ein relativer Insulinmangel durch eine Insulinresistenz aufgrund einer Funktionsstörung der β -Zellen oder peripheren Störung der Insulinwirkung. Den Rest der Diabetesfälle machen Gestationsdiabetes und MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young) aus (Klassifikation nach WHO und ADA, 1997).

2.2. Epidemiologie des Typ 1 Diabetes

Nach einer Schätzung der International Diabetes Federation waren 2012 über 371 Millionen Menschen an Diabetes mellitus erkrankt (International Diabetes Federation, 2012). Davon leiden rund 10% an Diabetes Typ 1 (Hauner, 2012; Herold, 2013).

Die Prävalenz der Erkrankung liegt in Deutschland bei 0,3 – 0,5% (Achenbach et al., 2008a; Eehalt et al., 2008; Achenbach et al., 2010). Insgesamt sind in Deutschland etwa 15 000 Kinder unter 14 Jahren (bzw. 25 000 unter 20 Jahren) (Hauner, 2012) von Typ 1 Diabetes betroffen, bei einer Inzidenzrate von 19,4/100 000 pro Jahr im letzten Jahrzehnt (Eehalt et al., 2010). Das bedeutet jährlich 2100 – 2300 Neuerkrankungen in dieser Altersgruppe in Deutschland (Eehalt et al., 2010; International Diabetes Federation, 2011).

Die überwiegende Zahl der Patienten entwickelt Typ 1 Diabetes vor dem 20. Lebensjahr (Achenbach et al., 2008a; Achenbach et al., 2010), mit einem Maximum in der Altersgruppe von 10 – 14 Jahren (Karvonen et al., 2000; Eehalt et al., 2008; Maahs et al., 2010). Es ist damit die häufigste Stoffwechselerkrankung bei Kindern und Jugendlichen und eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter (Hauner, 2012). Die Anzahl an Neuerkrankungen variiert weltweit zwischen 0,1/100 000 pro Jahr in China und Venezuela und 36,5/100 000 pro Jahr in Finnland und 36,8/100 000 pro Jahr in Sardinien (Karvonen et al., 2000; Gale, 2002; Soltesz et al., 2007; Achenbach et al., 2008a; Maahs et al., 2010).

Neben den regionalen Unterschieden findet sich ein Nord-Südgefälle und eine erhöhte Manifestationsrate im Spätherbst, Winter und frühen Frühling (Adams, 1926; Gamble and Taylor, 1969; Karvonen et al., 1996; Moltchanova et al., 2009; Maahs et al., 2010). Ursachen für die geographischen Unterschiede können die unterschiedlichen Genpools in den Populationen (Dorman et al., 1995) oder die Exposition für verschiedene Umweltfaktoren sein (Gale, 2002). Es gibt keinen Unterschied in der Neuerkrankungsrate von Typ 1 Diabetes bei Mädchen und Jungen im Alter unter 15 Jahren (Gale and Gillespie, 2001; Soltesz et al., 2007).

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts konnte weltweit eine rapide und kontinuierliche Zunahme der Inzidenzrate beobachtet werden. Derzeit steigt sie um 2 – 5% pro Jahr (Green et al., 2001; Gale, 2002; Diamond Project Group, 2006; Vehik et al., 2007; Achenbach et al., 2008a; Achenbach et al., 2010; Maahs et al., 2010). Der größte Anstieg wird in der Altersklasse von 0 – 4 Jahre (circa 5,4% pro Jahr) verzeichnet und nimmt dann mit steigendem Alter ab (Harjutsalo et al., 2008; Patterson et al., 2009). Der Trend geht folglich zu einem immer jüngeren Manifestationsalter von Diabetes mellitus Typ 1 (Karvonen et al., 1999; Eehalt et al., 2008; Harjutsalo et al., 2008; Patterson et al., 2009). Einige Studien gehen von einer Verdopplung der Anzahl der Neuerkrankungen bei Kindern zwischen 0 – 4 Jahren von 2005 bis 2020 aus (Vehik et al., 2007; Harjutsalo et al., 2008; Patterson et al., 2009).

Die steigenden Inzidenzraten können in den genetisch weitgehend stabilen Populationen (Gillespie et al., 2004; Vehik et al., 2008) der verschiedenen Länder durch den Einfluss von Umweltfaktoren auf die Pathogenese von Typ 1 Diabetes erklärt werden (Gale, 2002).

2.3. Pathogenese von Typ 1 Diabetes

Die Pathomechanismen, die Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes zugrunde liegen, sind bislang nicht vollständig aufgeklärt. Als gesichert gilt, dass prädisponierende Gene, Umwelteinflüsse und eine gestörte Immunregulation zusammenspielen. Es wird angenommen, dass die Pathogenese in drei Phasen abläuft (Abbildung 1). Grundlage für die Entstehung der Erkrankung ist eine

genetische und familiäre Vorbelastung über bestimmte HLA-DR/DQ Genotypen und diabetische Familienmitglieder (Walter et al., 2003). Da nicht alle Menschen mit Prädisposition Inselautoantikörper oder Typ 1 Diabetes entwickeln (Redondo and Eisenbarth, 2002), müssen weitere Faktoren, wie Umwelteinflüsse, den Autoimmunprozess auslösen oder modulieren (Dahlquist, 1997). In der folgenden Autoimmunphase treten Autoantikörper gegen verschiedene β -Zellantigene (Ziegler and Nepom, 2010) als Zeichen einer humoralen Reaktion und eine Insulinitis (Foulis et al., 1986) als Zeichen einer zellulären Reaktion auf. Es kommt zu einem progredienten β -Zellverlust, der klinisch durch einen anormalen IVGTT oder OGTT (intravenöser bzw. oraler Glucose Toleranz Test) bzw. Nüchternblutzucker nachweisbar ist. Weitere Umweltfaktoren führen unter Umständen zur Progression zum manifesten Diabetes durch einen fortschreitenden Verlust von β -Zellmasse. Bei ungefähr 80% β -Zellverlust dekompenziert die Insulinproduktion und es tritt ein klinisch manifester Diabetes mellitus mit entsprechenden Symptomen (Herold, 2013) und pathologisch erhöhte Blutzuckerwerten (WHO, 1999) auf.

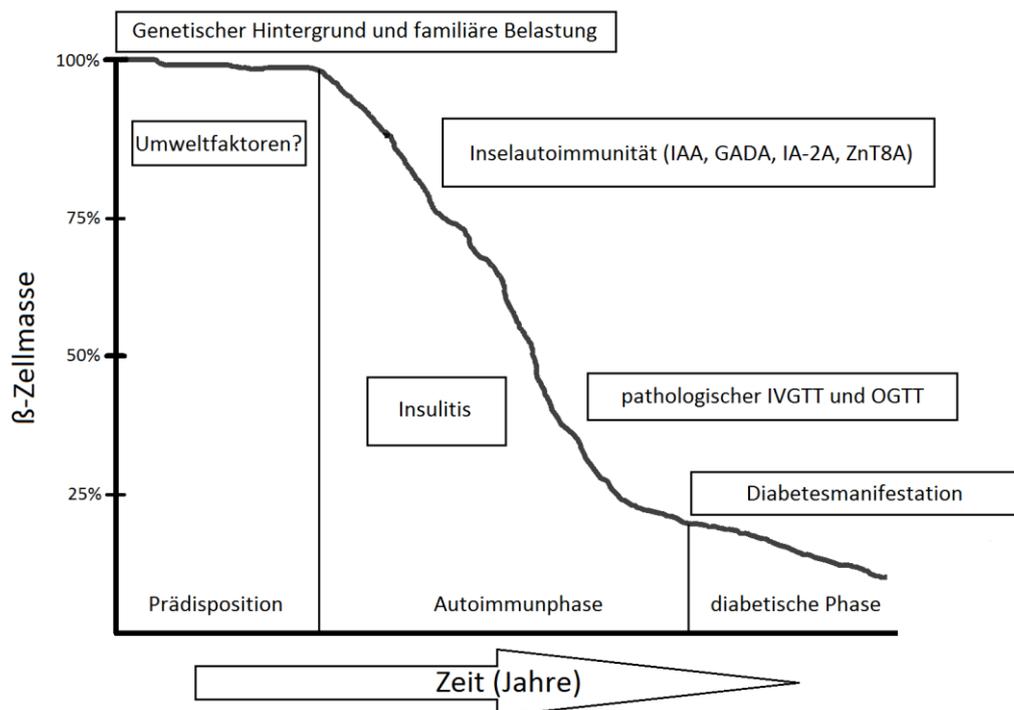


Abbildung 1: Verlauf der Typ 1 Diabetes Pathogenese

Familiäre Belastung und Genetik bei Typ 1 Diabetes

Bei 10% aller Typ 1 Diabetikern liegt eine familiäre Vorbelastung vor (Redondo and Eisenbarth, 2002; Harjutsalo et al., 2005). Das Erkrankungsrisiko der Allgemeinbevölkerung von 0,3 – 0,5%

(Ehehalt et al., 2008) steigt bei erkrankten erstgradigen Familienmitgliedern abhängig vom Verwandtschaftsgrad auf 3 – 8% an (Gillespie et al., 2002; Redondo and Eisenbarth, 2002; Bonifacio et al., 2004; Hemminki et al., 2009). Das höchste Risiko durch familiäre Prädisposition haben eineiige Zwillinge von Typ 1 Diabetikern. Ihr Risiko später selbst zu erkranken beträgt etwa 40 – 50% (Hyttinen et al., 2003; Redondo et al., 2008; Nistico et al., 2012). Das Risiko, Inselautoimmunität oder manifesten Diabetes mellitus zu entwickeln, steigt zusätzlich mit der Anzahl an betroffenen Verwandten. Bei zwei erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes beträgt das Risiko für das Auftreten multipler Inselautoantikörper etwa 20 – 25% (Bonifacio et al., 2004).

Grundlage für den Einflusses einer familiären Belastung auf das Diabetesrisiko, ist die Vererbung von mit Typ 1 Diabetes assoziierten Genen, sodass bei den Betroffenen auch eine genetische Prädisposition vorliegt (Walter et al., 2003). Das Grundlagenmodell geht von einer durch Risikogene bedingten gestörten Immunregulation und einer erhöhten Suszeptibilität für bestimmte pathogene Umweltfaktoren aus. Inzwischen sind über 50 verschiedene mit Typ 1 Diabetes assoziierte Genloci bekannt (Barrett et al., 2009; Todd, 2010). Den stärksten Einfluss mit rund 50% haben dabei die Allele auf dem HLA DR und HLA DQ Klasse II Locus (humanes Leukozytenantigen; auch MHC-II Moleküle (major histocompatibility complex) auf Chromosom 6p21.3 (Pociot and McDermott, 2002; Redondo and Eisenbarth, 2002; Concannon et al., 2005). Allein mit diesen Allelen lässt sich das Risiko von Kindern ohne familiäre Vorgeschichte zwischen 0,01% und über 5% stratifizieren (Emery et al., 2005). Die durch die verschiedene Allele kodierten HLA Klasse II Moleküle nehmen Einfluss auf das Typ 1 Diabetesrisiko, indem sie verschiedene körperfremde Antigene unterschiedlich stark binden und autoreaktiven T-Zellen präsentieren (Lee et al., 2001; Skowera et al., 2008). Die mit dem größten Diabetesrisiko assoziierten HLA-Typen sind HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 und HLA DR4-DQ8/DR4-DQ8 (Redondo and Eisenbarth, 2002; Bonifacio et al., 2004), daneben gibt es noch weitere Risiko HLA-Haplotypen (Lambert et al., 2004; Cerna, 2008). Sie gehen mit einer starken Immunreaktion auf Erreger einher (Sadeharju et al., 2003). Demgegenüber haben die HLA-Haplotypen DRB1*1501/1601-DQA1*0102-DQB1*0602 einen protektiven Effekt (Kulmala et al., 2000; Erlich et al., 2008). Nur 1% der diabetischen Kinder, aber 20% der Normalbevölkerung weisen diese Allele auf (Baisch et al., 1990; Eisenbarth, 2007). Ein weiteres, allerdings mit einem viel geringeren Risiko assoziiertes Gen ist IFIH-1 (interferon induced with helicase C domain 1), auch MDA5 (melanoma differentiation associated gene 5) genannt. Es kodiert einen zytosolischen Rezeptor, der doppelsträngige virale RNA erkennt und daraufhin eine antivirale Interferonproduktion einleitet (Meylan et al., 2006; Takeuchi and Akira, 2010; Feng et al., 2012). Der Zusammenhang zwischen IFIH-1 und Typ 1 Diabetes besteht über die Regulation der antiviralen Immunantwort, wobei Viren als potentielle Auslöser der

Autoimmunreaktion diskutiert werden (Hyoty and Taylor, 2002). Verschiedene seltene SNPs (single nucleotide polymorphism) des Gens sind mit einem unterschiedlichen Diabetesrisiko assoziiert. In der BABYDIAB-Studie war der IFIH-1 rs2111485 GG SNP mit einer schnelleren Progression von Inselautoimmunität zu Typ 1 Diabetes verbunden, als bei Kindern mit den protektiven SNPs GA oder AA (Winkler et al., 2011). Bei den protektiven SNPs liegt eine verringerte Funktion oder Expression des Proteins vor, sodass eine verminderte Immunreaktion resultiert (Yoneyama et al., 2005; Shigemoto et al., 2009; Downes et al., 2010).

Inselautoantikörper

In der präklinischen Phase von Typ 1 Diabetes treten im peripheren Blut Inselautoantikörper als Marker einer aktiven Autoimmunreaktion der B-Zellen auf. Sie sind gegen verschiedene Antigene der β -Zellen gerichtet. Durch das Auftreten vor der klinischen Manifestation der Erkrankung, kommt ihnen eine Rolle als diagnostische Marker und Prognosefaktoren zu (Hummel et al., 2004). Die Inselautoantikörper mit der größten diagnostischen Relevanz sind die Insulinautoantikörper (IAA), Glutamatdecarboxylase Antikörper (GADA), Antikörper gegen das Tyrosinphosphatase-homologe Protein 2(β) (IA-2(β)A), Zink-Transporter 8 Autoantikörper (ZnT8A) und zytoplasmatische Inselzell-Antikörper (ICA). Inselautoantikörper werden im Labor mittels Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) oder Radioliganden-Bindungsassay (RIA) aus dem Blut bestimmt (Grubin et al., 1994; Naserke et al., 1998; Rahmati et al., 2008; Torn et al., 2008). Sie treten bei Typ 1 Diabetikern in fast allen Fällen auf (Andersson et al., 2012) und sind daneben noch in 10 – 20% der Fälle von Typ 2 Diabetes, MODY oder Gestationsdiabetes nachweisbar. Trotzdem stellen sie das wichtigste Werkzeug zur Differentialdiagnose zwischen Typ 1 und 2 Diabetes dar (Achenbach et al., 2008a).

ICA sind unspezifisch gegen verschiedene β -Zellantigene, zum Beispiel gegen Ganglioside, Insulin, IA-2 und GAD, gerichtet (Bottazzo et al., 1974; Mansson et al., 2001; Herold, 2013). Sie können bei circa 50 – 90% aller Typ 1 Diabetiker nachgewiesen werden (Maugendre et al., 1997; Al Alwan et al., 2012) und treten meist früh im Autoimmunitätsprozess auf (Parikka et al., 2012).

IAA richten sich spezifisch gegen (Pro-)Insulin. Insulin spielt wahrscheinlich als Autoantigen in der frühen Phase des Autoimmunprozesses eine tragende Rolle, da IAA in der überwiegenden Zahl der Fälle als erste Inselautoantikörper auftreten (Ziegler et al., 1999; Parikka et al., 2012). IAA sind altersabhängig bei circa 16 – 69% aller neu manifesten Typ 1 Diabetiker (Wilkin, 1990; Al Alwan et al., 2012; Andersson et al., 2012) nachweisbar. Während sie in fast 100% der unter 5-jährigen Typ

1 Diabetiker nachweisbar sind (Vardi et al., 1988; Williams et al., 2003; Parikka et al., 2012), sind sie im Erwachsenenalter oft nicht mehr detektierbar (Ziegler et al., 2012).

Antikörper gegen die Glutamatdecarboxylase (GADA) sind bei circa 60 – 80% der Typ 1 Diabetikern nachweisbar (Seissler et al., 1994; Chen et al., 2001; Kordonouri et al., 2011; Al Alwan et al., 2012; Andersson et al., 2012). Die Glutamatdecarboxylase decarboxyliert Glutamat zum Neurotransmitter GABA. In Säugetieren existieren zwei Isoformen des Enzyms, die entweder ein Molekulargewicht von 65 kDa (GAD65) oder 67 kDa (GAD67) besitzen. Autoantikörper können gegen beide Isoformen gerichtet sein, bei Typ 1 Diabetes liegen aber hauptsächlich Autoantikörper gegen GAD65 vor, da diese Form im Pankreas exprimiert wird. GADA kommen auch beim Stiffman-Syndrom und polyendokrinen Syndrom vor und sind somit nicht Typ 1 Diabetes spezifisch (Solimena et al., 1990; Lohmann et al., 2000; Soderbergh et al., 2004). Sie treten bei Inselautoimmunität sowohl im Kindes- als auch Erwachsenenalter auf, eignen sich somit in beiden Altersklassen als diagnostischer Marker. Bei Erwachsenen besitzen sie die höchste Sensitivität (Achenbach et al., 2008a; Ziegler et al., 2012).

Inselautoantikörper gegen die in der Sekretionsgranulamembran von neuronalen und endokrinen Zellen liegenden Tyrosinphosphatase-homologen Proteine IA-2 und IA-2 β können bei circa 60% bzw. 40% der Typ 1 Diabetiker nachgewiesen werden (Bonifacio et al., 1998; Kordonouri et al., 2011; Andersson et al., 2012). IA-2A treten meist später als IAA und GADA im Autoimmunprozess auf (Parikka et al., 2012). Sie sind häufiger bei Diabetesmanifestation im Erwachsenenalter nachweisbar (Krischer et al., 2003), bei Kindern meist erst im Rahmen einer multiplen Autoantikörperreaktion.

Autoantikörper gegen den Zink-Transporter 8 (ZnT8A) wurden 2007 als weitere diagnostische Marker für Inselautoimmunität entdeckt (Wenzlau et al., 2007). Sie sind bei etwa 60 – 80% der Typ 1 Diabetikern nachweisbar (Wenzlau et al., 2007; Andersson et al., 2012). Der Zink-Transporter 8 wird vom Gen SLC30A8 kodiert und ist an der Insulinsekretion der β -Zellen beteiligt (Kelleher et al., 2011). Es existieren Polymorphismen des Gens für die Aminosäureposition 325 am COOH-Ende des Proteins (ZnT8A-COOH), seltener richten sich die Autoantikörper auch gegen den NH₂-Terminus des Zink-Transporter 8-Proteins (ZnT8A-NH₂), wobei deren Auftreten nicht mit einer Progression zu Typ 1 Diabetes verbunden ist (Achenbach et al., 2009). ZnT8A treten ausschließlich spät im Rahmen einer multiplen Autoantikörperreaktion auf (Wenzlau et al., 2007; Achenbach et al., 2009).

Inselautoimmunität tritt meist vor dem 10. Lebensjahr (Colman et al., 2002) mit einem Peak um das zweite Lebensjahr (Parikka et al., 2012; Ziegler et al., 2012) herum auf. Dabei treten in der Regel keine Inselautoantikörper vor dem 6. Lebensmonat auf (Naserke et al., 1999; Ziegler et al.,

1999; Hummel et al., 2004; Bonifacio et al., 2008). Das autoimmunfreie Zeitintervall kann durch passive maternale Immunität (Gold et al., 1997; Derya et al., 2005), übertragene maternale Inselautoantikörper (Hamalainen et al., 2000; Naserke et al., 2001), das unausgereifte Immunsystem, das Fehlen diabetogener Umwelteinflüsse in frühesten Kindheit oder eine Latenzzeit bis zum Auftreten von Inselautoantikörpern bedingt sein (Vardi et al., 1988; Gorus et al., 1994).

Das Alter bei Auftreten von Inselautoimmunität hat prognostische Aussagekraft. Je früher der erste und dann multiple Inselautoantikörper auftreten, desto höher ist das Risiko einer Progression zu manifestem Diabetes (Ziegler et al., 1999; Ziegler and Nepom, 2010; Steck et al., 2011; Parikka et al., 2012). Bei Patienten, die Typ 1 Diabetes im höheren Alter entwickelten, waren ICA und IAA die vorherrschenden Autoantikörper (Ziegler et al., 1999; Achenbach et al., 2004a; Hummel et al., 2004), bei nicht progredienten Kindern lagen oft GADA vor (Ziegler et al., 1999; Hummel et al., 2004). Das Auftreten von IA-2(β)A und ZnT8A ist mit dem höchsten Risiko für eine Progression assoziiert (Christie et al., 1994; Achenbach et al., 2004b; Wenzlau et al., 2007; Achenbach et al., 2008b; Achenbach et al., 2009). Das Diabetesrisiko steigt mit der Anzahl an vorhandenen Inselautoantikörper (Christie et al., 1997; Achenbach et al., 2004b; Achenbach et al., 2005; Steck et al., 2011; Parikka et al., 2012). In der BABYDIAB-Studie und DIPP-Studien (Diabetes Prediction and Prevention) zeigten nahezu alle diabetischen Kinder vor der klinischen Manifestation multiple Autoantikörper (Ziegler et al., 1999; Parikka et al., 2012). Das Auftreten einzelner oder transienter Inselautoantikörper ist nur mit einer gering gradigen bzw. keiner Risikoerhöhung verbunden (Yu et al., 2000; Barker et al., 2004). Der Antikörpertiter, die Affinität zum Antigen und das Auftreten verschiedenen IgG-Subklassen stratifizieren das Risiko weiter. Eine hohe Affinität, hohe Titer und eine hohe Diversität in den IgG-Subklassen gehen mit einem erhöhten Risiko einher, Typ 1 Diabetes zu entwickeln (Achenbach et al., 2004a; Achenbach et al., 2004b; Schlosser et al., 2005; Mayr et al., 2007; Parikka et al., 2012).

Durch eine Zusammenschau aller Parameter kann das Diabetetsrisiko bei Inselautoantikörper positiven Personen zwischen <10% und 90% stratifiziert werden und eine Prognose über die Progressionsgeschwindigkeit gestellt werden (Achenbach et al., 2004b). Die Abschätzung des Risikos kann durch Betrachtung der familiären Vorbelastung und des genetischen Status noch zusätzlich verfeinert werden (Redondo and Eisenbarth, 2002; Bonifacio et al., 2004) (Abbildung 2).

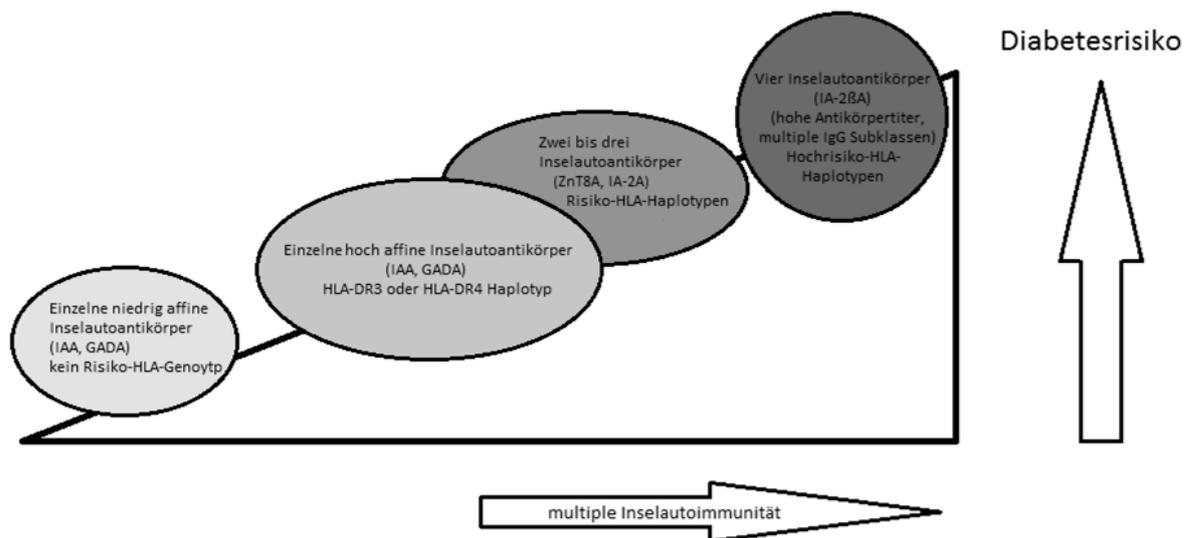


Abbildung 2: Risikostratifizierung für Typ 1 Diabetes anhand der Inselautoantikörper und HLA-Genotypen

Insulitis und zelluläre Immunreaktion

Neben Inselautoantikörpern tritt in der präklinischen Phase ein entzündliches Infiltrat in den endokrinen Langerhans-Inseln des Pankreas auf. Dieser Zustand wird „Insulitis“ genannt (Stansfield and Warren, 1928). Durch eine selektive Autoimmunreaktion gegen Antigene der β -Zellen werden diese zerstört, während die Glukagon, Somatostatin und Pankreatisches Polypeptid sezernierenden Zellen in Zahl und Funktion intakt bleiben (Foulis et al., 1986). Nach einer Phase mit hoher Entzündungsreaktion und einem zellreichen Infiltrat, steht am Ende der Insulitis eine ausgebrannte Langerhans-Insel ohne Nachweis einer Entzündung, die keine β -Zellen, aber die anderen hormonproduzierenden Zellen besitzt (Foulis et al., 1986).

Die vorherrschende Zellgruppe bei der aktiven Insulitis sind $CD8^+$ zytotoxischen T-Zellen (Willcox et al., 2009). Sie zerstören körpereigene infizierte Zellen, die fremdes Material auf ihren MHC-I Molekülen (major histocompatibility complex; HLA-Moleküle Klasse I) präsentieren (Janeway et al., 2002). Die $CD8^+$ zytotoxischen T-Zellen nehmen in dem Maß zu, in der die Anzahl der β -Zellen abnimmt. Nachdem die Inseln frei von β -Zellen sind und damit das den Autoimmunprozess antreibende Antigen, mutmaßlich (Pro-)Insulin (Kent et al., 2005; Culina and Mallone, 2011), verschwunden ist, verschwinden die $CD8^+$ zytotoxischen T-Zellen aus dem Infiltrat (Willcox et al., 2009; In't Veld, 2011). Das lässt darauf schließen, dass $CD8^+$ zytotoxischen T-Zellen durch die Ausschüttung von Apoptosefaktoren maßgeblich an der selektiven Zerstörung der β -Zellen beteiligt sind (Richardson et al., 2011).

Die zweitgrößte Population mit einer Beteiligung an der β -Zell-Zerstörung machen Makrophagen aus (Willcox et al., 2009). Diese schütten proinflammatorische Zytokine aus (Uno et al., 2007), die einerseits zur Expression proapoptotischer Moleküle auf den β -Zellen, andererseits zu einer Verschiebung im Gleichgewicht zwischen autoimmunprotektiven Th_2 -Zellen und autoimmunaggressiven Th_1 -Zellen führen (Rabinovitch, 1994; Liblau et al., 1995; Delovitch and Singh, 1997; Sia, 2005).

$CD4^+$ T-Zellen sind im entzündlichen Infiltrat der Insulitis konstant auf einem niedrigen Level vorhanden (Willcox et al., 2009). Man unterscheidet Th_1 -Zellen von Th_2 -Zellen (Typ 1 bzw. 2 -T-Helferzelle). Th_1 -Zellen schütten die proinflammatorischen Botenstoffe IL-2, $IFN\gamma$ (Interferon γ) und TNF β (Tumor Nekrose Faktor β) aus, die zur Aktivierung weiterer Immunzellen und zur Schädigung der β -Zellen führen. Th_2 -Zellen sezernieren die antiinflammatorischen Interleukine IL-4, IL-5 und IL-10, die B-Zellen zur Zellteilung und Antikörperbildung stimulieren. Die Autoimmunreaktion bei Diabetes Typ 1 kann durch ein Ungleichgewicht zwischen den Th_1 -Zell- und Th_2 -Zell-Populationen zugunsten der Th_1 -Zellen begünstigt werden (Liblau et al., 1995; Sia, 2005), wie Untersuchungen im Tiermodell (Rabinovitch et al., 1996; Hirai et al., 2000) und am Menschen zeigen (Liblau et al., 1995). Ein solches Ungleichgewicht wird durch die Ausschüttung von TNF α , IL-1 α/β , IL-6 oder anderer proinflammatorischer Zytokine durch in der Insulitis aktivierte Immunzellen ausgelöst (Chung et al., 2000; Sia, 2005).

B-Zellen kommen in geringer Anzahl vor (Willcox et al., 2009), es sind allerdings keine Plasmazellen oder eine relevante Antikörperproduktion im Infiltrat nachweisbar (Foulis et al., 1986), was es schwierig macht, den zeitlichen Zusammenhang von Inselautoantikörpern und Insulitis zu bestimmen (Tian et al., 1999; Schloot et al., 2002).

Regulatorische T-Zellen (T_{regs}) sind in geringer Zahl vorhanden (Foulis et al., 1986), spielen bei der Insulitis aber keine Rolle. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass sie an der gestörten Immunregulation bei Typ 1 Diabetes teilhaben (Putnam et al., 2005). T_{regs} entziehen in der Nähe von antigenpräsentierenden Zellen mittels ihres hochaffinen IL2-Rezeptors den herbei rekrutierten T-Effektor-Zellen das zur Proliferation notwendige IL-2 und unterdrücken durch weitere Zytokinausschüttung die Funktion der Th_1 -Zellen Funktion (Janeway et al., 2002) und eine pathologische Immunreaktionen. FoxP3, der entscheidende Transkriptionsfaktor für die Funktion der T_{regs} , ist im Entzündungsmilieu durch IL-1 und IL-6 erheblich herunter reguliert (Yang et al., 2008). T_{regs} sind dann in ihrer immunregulatorische Funktion unterdrückt. Dieselben Zytokine können zu einer Konversion von peripheren T_{regs} zu Th_1 -Zellen führen (Komatsu et al., 2009; Zhou et al., 2009).

MHC-I Moleküle werden nur in geringer Zahl auf den Zellen des Pankreas exprimiert (Alejandro et al., 1982; Foulis et al., 1987b) und dienen der Antigenpräsentation von körpereigenen Antigenen.

Spezifisch bei der Insulitis treten eine von Interferonen ausgelöste (Thomas et al., 1998) Hyperexpression dieser Moleküle (Foulis et al., 1987b) und eine Expression des chemotaktischen Chemokin CXCL10 (Roep et al., 2010) und des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 (Hanninen et al., 1992) auf. Dies ist die Ursache für die vermehrte Autoantigenpräsentation und das exzessive Einwandern von aktivierten T-Zellen in die Langerhans-Inseln (Christen et al., 2003). Interferon α und β werden von infizierten oder geschädigten Zellen, wie sie bei der Insulitis oder nach einer Infektion auftreten, ausgeschüttet.

2.4. Umweltfaktoren

Mehrere Befunde sprechen für eine pathogenetische Rolle von Umweltfaktoren (Tabelle 1) bei Typ 1 Diabetes. Das Auftreten von Typ 1 Diabetes kann nicht allein durch Risikogene erklärt werden, da nicht jeder Mensch mit einem Hochrisikoprofil Inselautoimmunität oder Diabetes Typ 1 entwickelt (Redondo and Eisenbarth, 2002). Des Weiteren spricht gegen einen rein genetisch determinierten Pathogeneseprozess die geringe Konkordanz bei eineiigen Zwillingen (Redondo et al., 2008) und die weltweit steigende Inzidenzraten bei genetisch weitgehend stabilen Populationen (Green et al., 2001; Vehik et al., 2007; Maahs et al., 2010). Interregionale Unterschiede in den Inzidenzraten (Karvonen et al., 2000; Borchers et al., 2010) und ein weltweites Nord-Südgefälle (Karvonen et al., 1993) geben weitere Hinweise auf das Einwirken unterschiedlicher Umwelteinflüsse. In Migrationsstudien weisen Nachkommen von Menschen aus Populationen mit geringer Diabetesinzidenzrate schon nach wenigen Generationen eine Erkrankungsrate auf, die der ihres derzeitigen Aufenthaltslandes gleicht (Patrick et al., 1989). Das zeigt, dass der in der Population vorherrschende Genotyp nicht allein ausschlaggebend für die Krankheitsentwicklung sein kann. Die jahreszeitlich schwankende Manifestationsrate von Typ 1 Diabetes spricht für ein häufiges Vorkommen pathogener Umweltfaktoren in den Winter- und Frühlingsmonaten (McKinney and EURODIAB Seasonality Of Birth Group, 2001; Willis et al., 2002; Vaiserman et al., 2007; Moltchanova et al., 2009; Kalliora et al., 2011).

Da Inselautoimmunität in meisten Fällen schon in den ersten zwei Lebensjahren (Colman et al., 2002; Vehik and Dabelea, 2011; Parikka et al., 2012) und Diabetes mellitus vor der Pubertät auftreten (Karvonen et al., 2000; Eehalt et al., 2008) und die Zunahme der Inzidenzrate in der jüngsten Altersgruppe am größten ist (Harjutsalo et al., 2008; Patterson et al., 2009), wird angenommen, dass Umweltfaktoren schon pränatal oder in den ersten Lebensmonaten Einfluss auf die Dysregulation des Immunsystem nehmen (Karvonen et al., 2000; Hummel et al., 2004;

2. Grundlagen

Vehik and Dabelea, 2011; Parikka et al., 2012). Umwelteinflüssen können in der Auslösung von Inselautoimmunität oder in der Progression zum manifesten Diabetes beteiligt sein.

Tabelle 1: Umweltfaktoren in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes

Infektionen
Impfungen
Ernährungsfaktoren Stillen Kuhmilchproteine Gluten Vitamin D Omega 3 Fettsäuren Nitrate Zink
Mediakamente und Toxine Antibiotika N-Nitroso-Verbindungen Bafilomycin A1
Prä- und Perinatale Faktoren Kaiserschnittgeburt Gewicht und Größe, Wachstum mütterliches Alter Geburtsmonat Blutgruppenverträglichkeit Ernährung der Mutter in der Schwangerschaft
Psychosoziale Faktoren sozialer Status der Familie kritische Lebensereignisse/Stress

Infektionen

Virusinfektionen werden schon seit Jahrzehnten daraufhin untersucht, an der Entstehung verschiedenster Autoimmunerkrankungen, wie zum Beispiel dem Sjögren Syndrom, rheumatoider Arthropathien, systemischem Lupus erythematodes, Multipler Sklerose oder auch Typ 1 Diabetes, beteiligt zu sein (Schattner and Rager-Zisman, 1990; Talal et al., 1992; Nishioka et al., 1993; Sundqvist et al., 2012). Bakterien stehen kaum im Fokus der Typ 1 Diabetesforschung, doch auch bakteriell induzierte Autoimmunerkrankungen, zum Beispiel das durch Streptokokken der Gruppe A verursachte rheumatische Fieber (Benoist and Mathis, 2001; Quinn et al., 2001; Cunningham, 2003), sind bekannt.

Aktueller Forschungsstand

Potentiell diabetogene Viren sind Enteroviren (Lonnrot et al., 2000b; Salminen et al., 2003), Rotaviren (Honeyman et al., 2000; Coulson et al., 2002; Honeyman, 2005), Rubellaviren (Menser et al., 1978; Ginsberg-Fellner et al., 1984), Retroviren (Conrad et al., 1997; Stauffer et al., 2001), Cytomegalieviren (Ward et al., 1979; Pak et al., 1988), Mumpsviren (Helmke et al., 1980; Hyoty et al., 1988), Epstein-Barr-Viren (Chikazawa et al., 1985; Surcel et al., 1988), Varizella-Zoster-Viren (Jali and Shankar, 1990) und viele weitere (Hyoty and Taylor, 2002; Lammi et al., 2005). Viele Studien, Versuche am Tiermodell und in vitro konnten bislang Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Virusinfektionen, Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes erbringen. Besonders bei Enteroviren ist die Studienlage sehr gut (Tabelle 2).

Enteroviren sind einsträngige RNA-Viren aus der Familie der Picornaviridae. Es gibt circa 67 verschiedene humanpathogene Serotypen, die verschiedenste Krankheitsbilder, meist aber Respirationstraktinfektionen oder Gastroenteritiden auslösen. Enterovirus-Infekte sind sehr häufig und verlaufen meist asymptomatisch oder subklinisch. Die primäre Virusreplikation findet im Lymphgewebe des Pharynx oder Dünndarms statt, danach folgt eine virämische Phase, in der sich das Virus in allen Organen, auch dem Pankreas, ansiedeln kann (Graves et al., 1997; Akerblom et al., 2002). Der am stärksten mit Typ 1 Diabetes assoziierte Subtyp der Enteroviren ist das Coxsackie B4 Virus (Yoon et al., 1979; Hindersson et al., 2005; Dotta et al., 2007).

Schon 1969 konnten Gamble et al. zeigen, dass in den Serumproben von an Typ 1 Diabetes erkrankten Kindern signifikant höhere Antikörpertiter gegen das Coxsackie B4 Virus zu finden waren, als in nicht diabetischen Kontrollen (Gamble et al., 1969). Auch andere Studien konnten belegen, dass neu manifeste Typ 1 Diabetiker signifikant höhere Antikörpertiter und T-Zell-Antworten gegen Coxsackie B4 Viren und eine höhere Viruslast in Stuhl- und Blutproben aufwiesen (Gamble et al., 1973; Mertens et al., 1983; Frisk et al., 1992; Androletti et al., 1997; Juhela et al., 2000; Lonnrot et al., 2000a; Yin et al., 2002; Williams et al., 2006; Elfaitouri et al., 2007; Schulte et al., 2010). Große Studien wie die DiMe-Studie (Childhood Diabetes in Finland) und DIPP-Studie (Diabetes Prediction and Prevention) zeigten, dass Typ 1 Diabetiker nicht nur signifikant höhere Virusmarker aufwiesen, sondern gerade in den letzten Monaten vor der Serokonversion zu Inselautoantikörpern häufiger Enterovirus-Infekte nachweisbar waren (Hyoty et al., 1995; Hiltunen et al., 1997; Lonnrot et al., 1999; Lonnrot et al., 2000b; Sadeharju et al., 2001; Salminen et al., 2003; Salminen et al., 2004a). Allerdings konnten andere Studien keinen Zusammenhang zwischen Coxsackie B4 Virus Infekten, Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes feststellen (Palmer et al., 1981; Pagano et al., 1987; Pato et al., 1992; Marttila et al., 2001). Im peripheren Blut und Autopsiematerial von Typ 1 Diabetikern konnte ein erhöhter IFN α Spiegel,

2. Grundlagen

ein Marker für virale Infektionen, gemessen werden (Foulis et al., 1987a; Toms et al., 1991; Chehadeh et al., 2000b). Coxsackie B4 Viren weisen einen Tropismus für β -Zellen auf, das heisst, diese Viren sind in der Lage, die Langerhans-Inseln selektiv zu befallen (Roivainen, 2006). Besonders stark für das diabetogene Potential von Enteroviren sprechen Einzelfallstudien, die eine direkte zeitliche Korrelation von Enterovirus-Infekt und dem Auftreten von Typ 1 Diabetes belegen (Gladisch et al., 1976; Wilson et al., 1977; Niklasson et al., 1985), oder den Nachweis des Virus aus Pankreasautopsiematerial von neumanifesten Diabetikern beschreiben (Yoon et al., 1979; Ylipaasto et al., 2004; Richardson et al., 2009). Die aus den Inselzellen isolierten Viren waren ihrerseits wieder in der Lage, in Mäusen Diabetes Typ 1 auszulösen (Yoon et al., 1979; Champsaur et al., 1982; Dotta et al., 2007). Auch kongenitale Enterovirus-Infektionen könnten an der Pathogenese des Typ 1 Diabetes beteiligt sein. Dahlquist et al. zeigten eine erhöhte Prävalenz von Virus-RNA im Blut von Neugeborenen, die später Diabetes entwickelten, und deren Müttern während der Schwangerschaft (Dahlquist et al., 1995; Dahlquist et al., 2004). Es besteht ebenfalls ein gemeinsames saisonal gehäuftes Auftreten von Enterovirus-Infekten und der Manifestation von Typ 1 Diabetes in den kalten Monaten (Gamble and Taylor, 1969).

Tabelle 2: Hinweise auf eine kausale Beziehung zwischen enteroviralen Infektionen und Typ 1 Diabetes

Epidemiologische Studien, Prospektive Studien, Fall-Kontroll-Studien <ul style="list-style-type: none">• Nachweis erhöhter viraler Proteine, RNA, virusspezifischer Antikörper und T-Zellen in Blut- und Stuhlproben von Typ 1 Diabetikern• Ähnlichkeit des saisonalen Auftretens von Typ 1 Diabetes und Enterovirus-Infekten• Zeitliche Häufung von enteroviralen Infektionen kurz vor dem Auftreten von Inselautoantikörpern• Neonatal erhöhte Virusmarker in späteren Typ 1 Diabetikern und deren Müttern• Nachweis erhöhter IFNα Werte in Typ 1 Diabetikern
Einzelfallstudien <ul style="list-style-type: none">• Zeitliche Korrelation von enteroviralen Infektionen und Diabetesmanifestation• Nachweis des Virus in Autopsiematerial des Pankreas von neumanifesten Typ 1 Diabetikern
Tiermodelle und in vitro Experimente <ul style="list-style-type: none">• Auslösung von manifestem Diabetes in genetisch suszeptiblen Tieren durch das Virus• β-Zell-Tropismus des Virus

Bei Rubella- und Rotaviren liegen ebenfalls starke Hinweise auf ein diabetogenes Potential vor. Das Rubella-Virus ist Auslöser der Röteln. Bei Kindern mit genetischem Risiko und einer kongenitalen Rötelinfection wurde ein 20% Risiko später Diabetes zu entwickeln und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten multipler Inselautoantikörper nachgewiesen (Menser et al., 1978; Patterson et al., 1981; Rubinstein et al., 1982; Ginsberg-Fellner et al., 1984).

Rotaviren sind der Hauptauslöser kindlicher Gastroenteritiden (Bishop et al., 1991). Honeyman et al. wiesen einen zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Antikörpern gegen das Virus und Inselautoantikörpern gegen GAD und IA-2 nach (Honeyman et al., 2000). In NOD Mäusen beschleunigte eine Rotavirus-Infektion die Progression zu Diabetes mellitus, wenn bereits eine Insulinitis nachweisbar war (Graham et al., 2008).

Zelluläre und humorale Mechanismen der virusinduzierten Pathogenese

Viele verschiedene Mechanismen wurden beschrieben (Abbildung 3), wie ein Virus an der Pathogenese von Typ 1 Diabetes beteiligt sein kann. Das Virus kann dabei entweder den ursprünglichen Autoimmunprozess oder die Progression zum manifesten Diabetes über β -Zell-Zerstörung auslösen (Dahlquist, 1997).

Erstens kann eine Virusinfektion direkt, ohne eine adaptive Autoimmunantwort auszulösen, zu einer Zytolyse der β -Zellen führen. Für das Coxsackie B4 Virus und andere Viren wurde gezeigt, dass sie einen β -Zell-Tropismus besitzen und in der Lage sind, die Zellen durch Lyse zu zerstören (Yoon et al., 1978; Toniolo et al., 1982). Dieser Prozess scheint die Ursache von fulminanten Diabetesverläufen im Kindesalter zu sein (Yoon et al., 1979).

Des Weiteren können Virusinfektionen das wirtseigene Immunsystem veranlassen, die β -Zellen autoreaktiv anzugreifen. Dies kann über verschiedene Mechanismen geschehen.

Wenn ein Virus die β -Zellen persistent infiziert (Rodriguez et al., 1985), werden diese Zellen zweitens über Bindung der viralen RNA an zytosolische Proteine wie IFIH-1 oder Proteinkinase R zur reaktiven $\text{IFN}\alpha$ Ausschüttung anregt (Chehadeh et al., 2000a; Meylan et al., 2006; Takeuchi and Akira, 2010). $\text{IFN}\alpha$ ist in der Lage, eine Hyperexpression von MHC-I Molekülen und eine abnorme Expression von MHC-II Molekülen auszulösen (Foulis et al., 1987a; Thomas et al., 1998), was im Rahmen der Insulinitis beschrieben wurde (Foulis et al., 1987b). Im Autoimmunprozess führt dieser Vorgang wahrscheinlich dazu, dass vermehrt Autoantigene präsentiert werden, die als Angriffspunkt autoaggressiver T-Zellen dienen. Autoreaktive T-Zellen können bei einer durchlässigen zentralen oder peripheren Toleranzentwicklung entstehen. Aktivierte autoreaktive T-Zellen aktivieren ihrerseits wieder spezifische autoreaktive B-Zellen, die eine Autoantikörperproduktion aufnehmen. Auf den von infizierten β -Zellen vermehrt exprimierten MHC-I Molekülen werden Virusantigene präsentiert, die von Immunzellen wie Makrophagen und CD8^+ T-Zellen erkannt werden und das Signal geben, die infizierte Zelle zu zerstören. Das Virus kann durch seinen Stoffwechsel in der Wirtszelle auch bewirken, dass die β -Zellen veränderte Oberflächenantigene exprimieren, die als fremd erkannt und so zum Angriffspunkt von Immunzellen werden (Jun and Yoon, 2002). $\text{IFN}\alpha$ löst die Expression des an der Rekrutierung

aktivierter T-Zellen beteiligten Chemokins CXCL10 (Hultcrantz et al., 2007) und des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 aus (Hanninen et al., 1992; Westerholm-Ormio et al., 2003). Beides zusammen ist wahrscheinlich die Ursache für das massive Einwandern von Immunzellen in die Langerhans-Inseln im Rahmen der Insulitis (Christen et al., 2003). Die eingewanderten Zellen wie Makrophagen und T-Zellen werden von $\text{IFN}\alpha$ zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, unter anderem $\text{IL-1}\beta$, IL-6 und $\text{TNF}\alpha$, angeregt, die eine lokale Entzündung wie die Insulitis auslösen können (Cavallo et al., 1992; Ylipaasto et al., 2005). Schließlich bewirkt $\text{IFN}\alpha$ selbst eine Proliferationshemmung und Apoptose der infizierten Zellen.

Virusinfizierte β -Zellen können also direkt durch Zytolyse oder nach Präsentation von Virusfragmenten auf MHC-I Molekülen durch den Angriff des aktivierten Immunsystems zerstört werden (Jenson et al., 1980). Im Entzündungsmilieu kommt es dann überdies zum Untergang von nicht infizierten Zellen. Zusätzlich kann die Immunreaktion durch Antikörper verstärkt werden, die sich gegen Viruskapside richten (Hober et al., 2001).

Drittens werden durch die virusinduzierte lokale Entzündungsreaktion oder Zytolyse Inselantigene in die Umgebung freigesetzt. Diese können von antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen und CD8^+ oder CD4^+ T-Zellen präsentiert werden. Reagiert eine T-Zelle mit dem Autoantigen, wird sie aktiviert und leitet die autoimmune Zerstörung der β -Zellen ein. Dieser Prozess wird bystander damage oder bystander activation genannt (Horwitz et al., 1998; Horwitz et al., 2004).

Viertes kann es im Entzündungsmilieu durch proinflammatorische Zytokine zur Störung des Th_1/Th_2 -Zellen Gleichgewichts kommen. BB-Ratten (biobreeding), die mit dem Kilham Rat Virus infizierte wurden, zeigten eine signifikant erhöhte Th_1 -Zellzahl und eine signifikant verminderte Th_2 -Zellzahl (Chung et al., 2000). $\text{IL-1}\beta$, IL-6 und $\text{TNF}\alpha$, die von Makrophagen ausgeschüttet werden, hemmen Th_2 -Zellen und fördern die Expansion von Th_1 -Zellen (Sia, 2005). Th_1 -Zellen wirken dann ihrerseits proinflammatorisch und können die Immunreaktion gegen die β -Zellen verstärken, wirken also autoimmunstimulatorisch (Liblau et al., 1995; Sia, 2005). Durch dieselben Zytokine kann es auch zu einer Hemmung der T_{regs} und einer Stimulation der autoreaktive CD8^+ T-Zelle kommen, sodass die Autoimmunreaktion unreguliert abläuft (Yang et al., 2008).

Fünftens kann ein Virus einen Autoimmunprozess auslösen, indem autoreaktive Zellen über eine Kreuzreaktion eines Virusantigens mit einem Inselautoantigen aktiviert werden. Der T- oder B-Zell-Rezeptor der aktivierten Zellen bindet aufgrund von Homologie sowohl das virale, als auch das Autoantigen. Dieser Prozess wird molekulare Mimikry genannt. Für Coxsackie B4 Viren wurden homologe Aminosäuresequenzen zwischen dem Virusprotein p2C und GAD in der NOD (non obese diabetic) Maus beschrieben (Baekkeskov et al., 1990; Kaufman et al., 1992; Varela-Calvino et al., 2000), für Rotaviren Homologien mit Sequenzen in den β -Zellantigenen GAD und IA-2 (Honeyman et al., 2000). Im Menschen ergaben sich, trotz Homologien, bislang nur

2. Grundlagen

widersprüchliche Ergebnisse bezüglich kreuzreagierender Antikörper oder T-Zellen (Hou et al., 1994; Richter et al., 1994; Wucherpfennig and Strominger, 1995; Schloot et al., 2001).

Sechstens exprimieren manche Viren Proteine, die als Superantigene in der Lage sind, unspezifisch eine große Bandbreite von unterschiedlichen T-Zellen zu aktivieren. Sind darunter auch autoreaktive T-Zellen, kann ein Autoimmunprozess ausgelöst werden (Conrad et al., 1997).

Siebtens kann es zu einer Ausweitung der T-Zell Antwort auf autoreaktive Zellen kommen, wenn durch β -Zell-Zerstörung immer mehr Inselantigene freigesetzt und in der Immunantwort zunehmend mehr Epitope und Antigene erfasst werden. Dies wird epitope spreading genannt (Lehmann et al., 1992; McRae et al., 1995). Es lässt sich beobachten, dass sich die Immunantwort im Verlauf der Inselautoimmunität zunächst gegen ein Autoantigen richtet, sich dann aber rasch auf andere ausweitet, was sich als multiple Inselautoantikörper manifestiert (Ziegler et al., 1999).

Alle diese Vorgänge sind wahrscheinlich synergetisch an der virusinduzierten Pathogenese von Typ 1 Diabetes beteiligt.

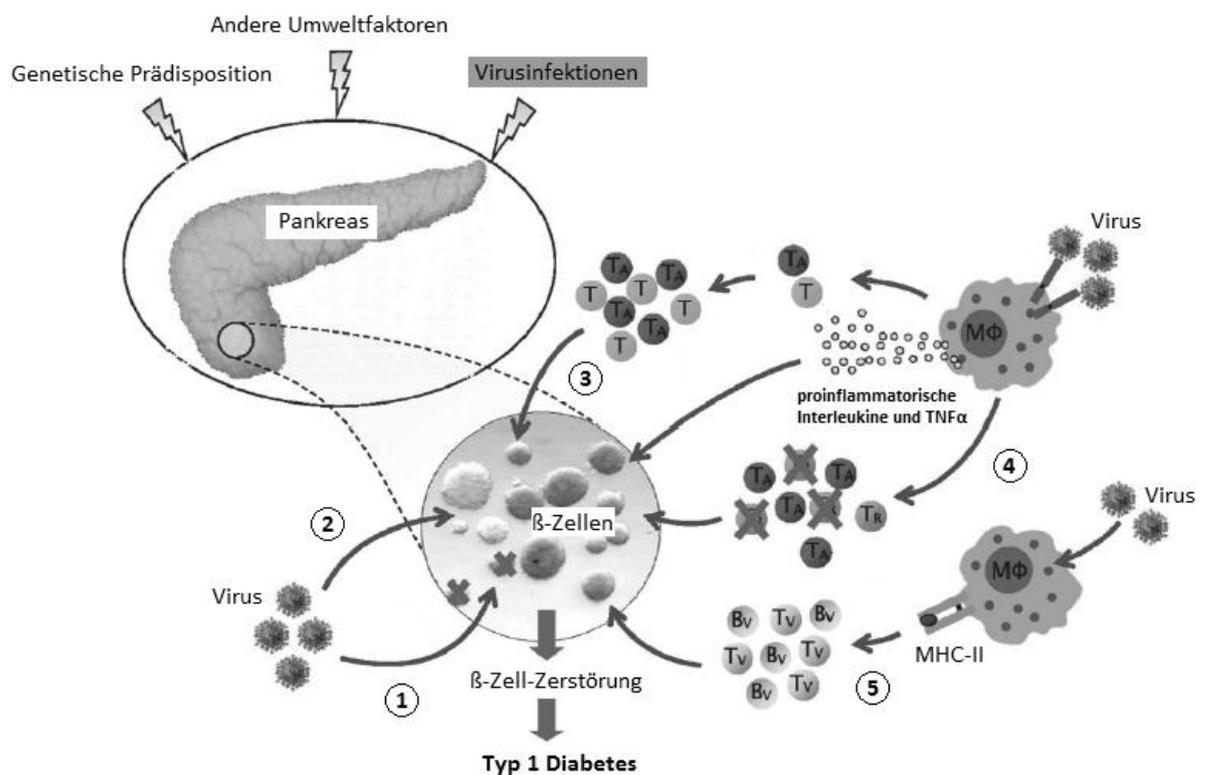


Abbildung 3: Zusammenfassung der virusinduzierten Pathogenese von Typ 1 Diabetes (modifiziert nach (van der Werf et al., 2007))

Abkürzungen: B_v: virusspezifische B-Zelle; M Φ : Makrophage; T_A: autoreaktive T-Zelle; T_R: regulatorische T-Zelle;

T_v: virusspezifische T-Zelle; MHC-II: Major Histocompatibility Complex Typ II

(1) direkte Zytolyse (2) Induktion einer überschießenden antiviralen Immunantwort (3) bystander activation

(4) Störung des Th₁/Th₂ Gleichgewichtes und der T_{reg} Funktion (5) molekulare Mimikry

Genetische Suszeptibilität bei der virusinduzierten Pathogenese

Die Fähigkeit eines Virus in einem Organismus einen Autoimmunprozess auszulösen, hängt von dessen genetischer Suszeptibilität ab. Der genetische Hintergrund bedingt dabei, auf welche Weise und wie stark der Körper auf das Virus reagiert (Numazaki et al., 1990; Karounos et al., 1993). Hochrisiko HLA-Genotypen sind mit einer starken, protektive HLA-Genotypen mit einer schwachen Immunantwort gegen Enteroviren assoziiert (Sadeharju et al., 2003). Die protektiven IFIH-1 Varianten haben ebenfalls eine verminderte IFN α Ausschüttung zur Folge, was bei einer Infektion nicht zu einer überschießenden Immunantwort und eventuellen konsekutiven β -Zell-Zerstörung führt (Yoneyama et al., 2005; Shigemoto et al., 2009; Downes et al., 2010). Eine starke Immunantwort scheint also im Zusammenhang mit Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes eher schädlich zu sein.

Im Widerspruch dazu zeigen andere Experimente, dass eine starke Immunreaktion auf das Virus mit dessen vollständiger Eliminierung einhergeht, sodass es nicht zu einer virusinduzierten Pathogenese kommt (Skarsvik et al., 2006).

Hypothesen zum Zusammenhang zwischen Infektionen, Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes

Bedingt durch die widersprüchlichen Studienergebnisse und die Vielzahl von möglichen Pathomechanismen, existieren mehrere Modellvorstellungen über den Vorgang der virusinduzierte Inselautoimmunität und Progression zu manifestem Diabetes.

Die „fertile field“ Hypothese geht davon aus, dass zunächst eine oder mehrere vorausgegangene Infektionen mit diabetogenen Viren über molekulare Mimikry oder bystander activation kumulativ zur Bildung eines Pools an autoreaktiven T-Zellen in einem genetisch suszeptiblen Individuum führen. Damit wäre die Grundlage für die Entstehung einer Autoimmunerkrankung geschaffen. Eine weitere Infektion mit einem homologen Virus führt dann über Reaktivierung der autoreaktiven Zellen zu einem massiven autoaggressiven Prozess gegen die β -Zellen und folglich zu manifestem Diabetes mellitus (Oldstone et al., 1991; von Herrath et al., 2003; Christen and von Herrath, 2004; Merkler et al., 2006). In diesem Modell liegen unter Umständen lange Zeiträume zwischen den ersten Infektionen, zum Beispiel im Kleinkindesalter, und der Diabetesmanifestation in der Pubertät. Es ist dann nicht möglich einen einzelner Erreger als Auslöser der Erkrankung zu identifizieren. Durch das bevorzugte Auftreten von Inselautoimmunität zwischen dem sechsten Lebensmonat und dem Ende des zweiten Lebensjahres (Ziegler et al., 2012), geht man davon aus, dass das erste Lebensjahr die vulnerable Phase für die Entstehung des „fertile field“ ist (von Herrath et al., 2003). In der DAISY Studie (Diabetes Autoimmunity in the Young) war eine erhöhte Anzahl von gastrointestinalen Infekten bei Kindern, die entweder sehr früh oder spät mit Gluten

exponiert waren, mit Inselautoimmunität im späteren Leben assoziiert (Snell-Bergeon et al., 2012).

Das „short term impact“ Modell geht davon aus, dass einzelne Infektionen über einen kurzen Zeitraum den Autoimmunprozess auslösen. Dieses Modell entstand auf Grundlage fulminanter Diabetesverläufe nach Infektionen und Erregernachweisen im Autopsiematerial des Pankreas dieser Patienten (Yoon et al., 1979).

Die Hygiene Hypothese besagt hingegen, dass das kindliche Immunsystem in der relativ keimfreien Umgebung der Industrienationen in früher Kindheit nicht genug gefordert wird (Bach, 2002), sodass es später inadäquat auf Infektionen reagiert (Kolb and Elliott, 1994; Akerblom et al., 2002; Cooke, 2009). Einige Studien belegen, dass Infektionen in früher Kindheit protektiv gegen das Auftreten von Autoimmunerkrankungen und Allergien sind (Gibbon et al., 1997; Anderson and Bluestone, 2005). Bezogen auf Typ 1 Diabetes existieren widersprüchliche Daten (Gibbon et al., 1997; Bach, 2001; Cardwell et al., 2008a; Snell-Bergeon et al., 2012). Die steigenden Inzidenzen von Typ 1 Diabetes und allergischen Erkrankungen in den Industrienationen einerseits, sowie die fallenden Inzidenzen von Infektionen andererseits, können über diese Hypothese in Einklang gebracht werden. In Modellversuchen konnten protektive Effekte von Infektionen gezeigt werden. Bei einer Infektion in Nähe der Langerhans-Inseln wird die Immunantwort von den β -Zellen „refokussiert“ (Christen et al., 2004). Es können sich des Weiteren neutralisierende Antikörper oder eine regulatorische und immunsuppressive Th₂-Zellantwort mit Ausschüttung von IL-10 bilden (Jun and Yoon, 2002; Christen et al., 2004).

Fieber

Fieber entsteht im Organismus durch eine Sollwertverstellung an den thermoregulatorischen Kernen des Hypothalamus durch exogene Pyrogene, wie sie durch Erreger freigesetzt werden, oder endogene Pyrogene, die bei einer Entzündungsreaktion von aktivierten Immunzellen ausgeschüttet werden (Kluger et al., 1996). Fieber unterstützt die Immunantwort reziprok, indem es zu einer Steigerung der humoralen und zellulären Abwehrmechanismen auf fast allen Ebenen führt (van Oss et al., 1980; Mackowiak, 1981; Mullbacher, 1984; Klostergaard et al., 1989; Cunha, 2012a, b). Der immunmodulatorische Effekt des Fiebers hat positiven Einfluss auf die Mortalität, Morbidität, Krankheitsdauer und das Outcome einer Infektion wie prospektive Studien (Bryant et al., 1971; Weinstein et al., 1978), Tierstudien (Jiang et al., 2000; Rice et al., 2005), Studien über den Einsatz antipyretischer Medikamente (Graham et al., 1990; Kluger et al., 1998; Schulman et

al., 2005) und evolutionäre Betrachtungen (Kluger et al., 1996) zeigen. Einerseits kommt es durch die Verstärkung der Immunantwort zu einer vollständigen und schnellen Beseitigung der potentiell diabetogenen Erreger (Jiang et al., 2000; Horwitz et al., 2004; Skarsvik et al., 2006). Damit hätte Fieber einen protektiven Effekt auf die Entstehung von Autoimmunkrankheiten über die Verhinderung persistenter Infektionen.

Andererseits hat eine fieberverstärkte Immunantwort einen schädigenden Effekt, wenn es zur kollateralen Gewebsschädigung und überschießenden Reaktion kommt (Strieter et al., 1990). Im Entzündungsmilieu kann es zudem über die Freisetzung von Autoantigenen aus zerstörten Zellen zur bystander activation oder zur Reaktivierung autoaggressiver Zellen kommen (Horwitz et al., 2004). Damit könnte Fieber an sich einen diabetogenen Einfluss haben.

Ebenso ist es denkbar, dass Fieber nur einen risikosteigernden bzw. protektiven Effekt auf das diabetogene Potential von Infektionen vermittelt, indem es die Immunantwort moduliert, ohne selbst diabetogen zu sein. Es gibt Studien, die zeigen, dass postoperatives Fieber oder Fieber als Symptom ein prognostisch ungünstiger Faktor für das Outcome bei verschiedenen Tumorerkrankungen (Tubiana et al., 1971; Nowacki and Szymendera, 1983; Culine et al., 1998; Patschan et al., 2008; Yan et al., 2010) oder bei Schlaganfall (Azzimondi et al., 1995; Schwarz et al., 2000) ist. Bei autoimmunassoziierten Erkrankungen gibt es kaum Daten (Benbassat et al., 1985).

Bei der Entstehung von Typ 1 Diabetes könnten Fieber und fieberhafte Infekte folglich entweder einen prognostisch positiven oder negativen Einfluss ausüben.

Darüber hinaus kann Fieber als Indikator einer schweren Infektion gewertet werden (Bennett and Nicastri, 1960; Hasday et al., 2000).

Kaiserschnitt

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass der Geburtsweg Einfluss auf das Diabetesrisiko eines Kindes hat. In den ersten Lebensmonaten bildet sich das Mikrobiom des Säuglings aus. Mikrobiom bezeichnet die Gesamtheit aller Mikroorganismen, die den menschlichen Körper besiedeln. Im engeren Sinne ist damit die bakterielle Darm- und Hautflora gemeint. Das kindliche Mikrobiom wird maßgeblich durch die Ernährung im Säuglingsalter und den Geburtsweg bestimmt (Boerner and Sarvetnick, 2011). Ebenso wie die weltweite Inzidenzrate für Typ 1 Diabetes ist auch die Rate an Kaiserschnittgeburten gestiegen (Cardwell et al., 2008b).

Bei einer natürlichen Geburt wird das Kind der mütterlichen vaginalen- und Darmflora ausgesetzt (Dominguez-Bello et al., 2010). Mit jenen Bakterien beginnt die Kolonisation des kindlichen Gastrointestinaltrakts. Normalerweise werden Kinder durch die von der Mutter erworbene Darmflora mit milchsäurebildenden Bakterien vor Krankheitserregern geschützt, da diese sich im

sauren Milieu nicht ansiedeln können. Den durch Kaiserschnitt geborenen Kindern fehlt diese Protektion und macht sie angreifbar für Krankheitserreger (Bager et al., 2008; Dominguez-Bello et al., 2010). Sie erhalten zunächst eine abnorme Darmflora, die sich aus Bakterien der mütterlichen Hautflora zusammensetzt (Gronlund et al., 1999a; Dominguez-Bello et al., 2010). Bakterien der normalen Darmflora besiedeln den Darm dieser Kinder erst sehr viel später. Diese Veränderungen in Mikrobiom bleiben auch noch lange Zeit nach Geburt bestehen und führen zu einer gestörten Ausbildung des darmassoziierten Immunsystems (Gronlund et al., 1999a; Gronlund et al., 1999b; Salminen et al., 2004b). Diese Mechanismen scheinen die Ursache für die unterschiedliche Ausreifung des Immunsystems und für eine unterschiedlich starke Suszeptibilität für Störungen der Immunregulation, Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes zu sein (Vehik and Dabelea, 2012). Metaanalysen haben gezeigt, dass per Kaiserschnitt entbundene Kinder ein 23% erhöhtes Risiko (95% CI 1.15 – 1.32, $p < 0,001$) für Typ 1 Diabetes aufweisen. Diese Ergebnisse blieben auch nach Adjustierung für die Confounder mütterliches Alter, Geburtsgewicht, Stillen und mütterlicher Diabetes stabil (Cardwell et al., 2008b). In der BABYDIAB-Studie mit Kindern mit einem familiären und genetischen Risiko für Typ 1 Diabetes zeigten Inselautoantikörper positive Kinder eine schnellere Progression zu manifestem Diabetes, wenn sie per Kaiserschnitt entbunden wurden. Dabei war das Risiko höher, wenn gleichzeitig noch ein Hochrisiko SNP von IFIH-1 vorlag (Bonifacio et al., 2011). Doch auch hier ist die Studienlage inkonsistent (Patterson et al., 1994; Stene et al., 2003).

Ernährungsfaktoren

Nahrungsantigene stehen als möglich diabetogene Faktoren im Fokus der Forschung, da sie schon in frühesten Kindheit Einfluss auf das noch nicht völlig ausgereifte Immunsystem nehmen.

Beim Stillen als frühester Säuglingsernährung werden immunprotektive maternale Faktoren übertragen und die Reifung des darmassoziierten Immunsystems unterstützt (Allen and Hector, 2005). Bisher gibt es sich widersprechende Studienergebnisse darüber, ob fehlendes oder kurzes Stillen das Diabetesrisiko erhöht (Hummel et al., 2000; Ziegler et al., 2003; Virtanen et al., 2006; Rosenbauer et al., 2007). Ein möglicher Zusammenhang könnte daraus resultieren, dass eine verkürzte Stilldauer zu einer Insuffizienz des darmassoziierten Immunsystems führt, was eine gestörte oder gegenüber pathogenen Umweltfaktoren vulnerable Immunregulation zur Folge hat (Harrison and Honeyman, 1999; Kolb and Pozzilli, 1999). Nicht ausreichend gestillte Kinder besitzen eine höhere Infektanfälligkeit (Howie et al., 1990; Sadeharju et al., 2007; Ladomenou et al., 2010; Pfluger et al., 2010) gegenüber potentiell diabetogenen Erregern (Harrison and Honeyman, 1999; Kolb and Pozzilli, 1999). Über die als Ersatz verwendete Formula- oder

Festnahrung werden die Kinder frühzeitig mit Kuhmilchprotein, Gluten und anderen Stoffen exponiert (Füchtenbusch and Ziegler, 1995; Harrison and Honeyman, 1999), denen einige Studien ein diabetogenes Potential nachgewiesen haben (Vaarala et al., 1999; Paronen et al., 2000; Wasmuth and Kolb, 2000; Schmid et al., 2004b). Vitamin D und Omega 3 Fettsäuren stellen dagegen potentiell protektive Ernährungsfaktoren dar, indem sie antiinflammatorisch und leicht immunsuppressiv wirken (Calder, 1998; Mathieu et al., 2005) und so überschießende Immunreaktionen dämpfen. Durch Supplementierung von Vitamin D und Omega 3 Fettsäuren konnte im Tiermodell und klinischen Studien eine Inzidenzreduktion für Typ 1 Diabetes erreicht werden (The EURODIAB Group, 1999; Stene et al., 2000; Hypponen et al., 2001; Stene and Joner, 2003; Norris et al., 2007). Ein Vitamin D Mangel und das geographisch unterschiedliche Auftreten von Typ 1 Diabetes könnten über die regional unterschiedliche Sonnenexposition und damit verbundene unterschiedlich starke Vitamin D Bildung zusammenhängen (Peechakara and Pittas, 2008).

Es gibt noch eine Reihe weitere Ernährungsfaktoren, bei denen ebenfalls ein Zusammenhang mit Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes vermutet wird (Tabelle 1).

Antibiotika

Auch Medikamente, allen voran Antibiotika, werden als potentielle Risikofaktoren diskutiert. Antibiotika können über Beeinflussung des Mikrobioms und der Häufigkeit von Infektionen Einfluss auf die Entstehung von Diabetes nehmen. Die Effekte können protektiv oder risikosteigernd sein. Studien und Versuche am Tiermodell zeigen, dass Antibiotika, wie Fusidinsäure oder Tetracycline, durch Veränderung der Darmflora, Senkung der Zytokinproduktion und Enzymhemmung die Diabetesinzidenz senken (Nicoletti et al., 1996; Ryan et al., 2001; Brugman et al., 2006). Andererseits existieren Hinweise, dass Antibiotika die natürliche Darmflora zerstören und das Kind so für gastrointestinale Infektionen anfällig machen. Des Weiteren ist die Gabe von Antibiotika ein Indikator für eine schwere Infektion, die selbst Auslöser in der Typ 1 Diabetes Pathogenese sein kann (Kilkkinen et al., 2006).

Impfungen

In Einzelfällen können Autoimmunerkrankungen, wie auch Typ 1 Diabetes, in genetisch suszeptiblen Individuen durch Impfungen über molekulare Mimikry oder bystander activation ausgelöst werden (Salemi and D'Amelio, 2010; Yasuda et al., 2012). Allerdings konnten Studien

bislang keinen Zusammenhang zwischen den gängigen Impfungen und einer erhöhten Diabetesinzidenz nachweisen (Graves et al., 1999; Hummel et al., 2000; DeStefano et al., 2001; Hviid et al., 2004; Duderstadt et al., 2012). Impfungen gegen Tuberkulose, Hepatitis B, Masern und Pertussis waren in einigen Studien mit einer Protektion assoziiert (Hyoty et al., 1993; Shehadeh et al., 1994; Classen and Classen, 1996; Montgomery et al., 2002). Falls es einen protektiven Effekt von Impfungen auf das Diabetesrisiko gibt, wird er wahrscheinlich über die Verhütung von Infektionen mit diabetogenen Erregern vermittelt.

Weiter potentiell diabetogene Umweltfaktoren sind Zink (Tayler, 2005; Samuelsson et al., 2011), Nitrate (Virtanen et al., 1994), Toxine (Myers et al., 2001), Gewicht und Größe (Hypponen et al., 1999; Lamb et al., 2009), prä- und perinatale Faktoren wie mütterliches Alter und Blutgruppenunverträglichkeit (Dahlquist and Kallen, 1992; Stene et al., 2001), Sozialstatus der Familie und kritische Lebensereignisse (Akerblom and Knip, 1998; Sipetic et al., 2007) (Tabelle 1).

3. Material und Methoden

3.1. Studienkollektiv

Die vorliegende Arbeit wurde am Kollektiv der BABYDIÄT-Studie vorgenommen. Die BABYDIÄT-Studie ist eine prospektive Interventionsstudie mit dem Hauptziel der Primärprävention von Inselautoimmunität, Typ 1 Diabetes und Zöliakie-assoziiertes Autoimmunität bei Kindern mit erhöhtem Risiko für Typ 1 Diabetes. Die Intervention bestand aus einer verzögerten Glutenexposition durch Vermeidung glutenhaltiger Nahrungsmittel in den ersten 12 (Interventionsgruppe) oder 6 Lebensmonaten (Kontrollgruppe). Weiteres Studienziel war unter anderem die Erfassung von Umweltfaktoren wie Infektionen, die den Autoimmunprozess potentiell beeinflussen. Eingeschlossen wurden Neugeborene mit den Risiko-HLA-Genotypen DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201/DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302; DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 oder DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201/DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201 und einer Mutter, einem Vater oder einem Geschwisterkind mit bekanntem Typ 1 Diabetes. Die Kinder durften bei Einschluss in die Studie nicht älter als drei Monate sein. Die BABYDIÄT-Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität München, Deutschland genehmigt (Nr. 329/00). Das schriftliche Einverständnis aller Familien liegt vor.

Die BABYDIÄT-Studie wird seit 2000 am Institut für Diabetesforschung, München durchgeführt. Die Rekrutierung erfolgte von 2000 bis 2006 in ganz Deutschland. Bei insgesamt 1168 Neugeborenen mit einem erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes wurde bei der Geburt aus Nabelschnurblut beziehungsweise während der ersten drei Lebensmonate aus venösem Blut der HLA-Genotyp bestimmt. Davon nahmen 150 Kinder mit den Risiko-HLA-Genotypen an der BABYDIÄT-Studie teil. Von diesen 150 Kindern sind 83 Mädchen und 67 Jungen. 76 Kinder haben eine Mutter mit Typ 1 Diabetes, 53 Kinder einen Vater mit Typ 1 Diabetes und 21 Kinder ein Geschwisterkind mit Typ 1 Diabetes. 22 Kinder haben mehr als einen erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes. 73 Kinder wurden der Interventionsgruppe und 77 der Kontrollgruppe zugeteilt (Schmid et al., 2004a; Pfluger et al., 2010). 26 Kinder haben Inselautoantikörper entwickelt und davon 7 einen manifesten Typ 1 Diabetes. Die mediane Follow-up Zeit von Geburt bis zur letzten Probenentnahme beträgt 5,2 Jahre (IQR 3,4). 7% der Kinder haben die Studienteilnahme abgebrochen (drop outs).

Da die Intervention keinen Effekt auf das Risiko von Inselautoimmunität hatte (Hummel et al., 2011), konnten die Daten als Kohortenstudie analysiert werden.

3.2. Datenerhebung

Fragebögen und Protokolle

Daten über die unmittelbare Krankengeschichte aller teilnehmenden Kinder wurden mittels Fragebögen und Wochenprotokollen erhoben.

Informationen zur Erkrankungsgeschichte für den Zeitpunkt von Geburt bis zum dritten Lebensmonat wurden mittels eines Dreimonatsfragebogens erfasst. Es wurde direkt nach Auftreten, Anfangsdatum und Dauer von Fieber > 38°C, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Mittelohrentzündung, Asthma, Neurodermitis und sonstigen Erkrankungen gefragt. Im Alter von 12, 24 und 36 Monaten, dann in jährlichen Abständen, wurde durch Fragebögen das Auftreten von Kinderkrankheiten (Windpocken, Mumps, Masern, Röteln) beim teilnehmenden Kind erhoben.

Über den Zeitraum vom dritten Lebensmonat bis zum dritten Lebensjahr ihres Kindes führten die Eltern Wochenprotokolle (Anhang 1). Darin wurde täglich das Auftreten von Erkrankungen, Fieber >38°C, Medikation und Arztbesuche eingetragen. Durch das tägliche Ausfüllen der Protokolle konnten jeweils das Anfangsdatum und die Dauer von Erkrankungen bzw. von Fieber erfasst werden (Schmid et al., 2004a; Pfluger et al., 2010).

Für jede protokollierte Erkrankung wurden Anfangsdatum, Anzahl der Erkrankungstage, klinische Diagnose, ICD-10 Diagnose, das zeitgleiche Auftreten von Fieber, sowie Anfangsdatum und Dauer des Fiebers erfasst.

Erkrankungen

Einteilung der Erkrankungen

Bei allen Erkrankungen wurde zwischen nicht infektiösen und durch Infektionen verursachten Erkrankungen unterscheiden. Dabei wurde sich an der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 2011 (ICD-10-WHO Version 2011) orientiert. Es wurden 89 verschiedene Erkrankungen als Infektionserkrankungen klassifiziert und diese nach befallenem Organsystem in vier Hauptgruppen unterteilt (Anhang 4):

- 1) Gastrointestinale Infektionen
- 2) Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges
- 3) Infektionen mit Haut- und Schleimhäutläsionen
- 4) Sonstige Infektionen

Gastrointestinale Infektionen

Infektionen des Gastrointestinaltrakts sind durch das akute Auftreten von Erbrechen und/oder Diarrhöe definiert, die sich aus keiner anderen Ursache ergeben (Fruhvirth et al., 2001; WHO, 2009a; Plenge-Bonig et al., 2010). Dabei ist Diarrhöe die Ausscheidung von mindestens drei flüssigen bis breiigen Stühlen innerhalb eines Tages (English et al., 2003; WHO, 2005c, b, a, 2009a). Eine Durchfallepisode ist eine mindestens einen Tag andauernde Diarrhöe (Morris et al., 1994; Banerjee et al., 2006), der ein mindestens zweitägiges symptomfreies Intervall folgt (Morris et al., 1994). Die Episode endet an dem Tag, an dem das letzte Mal Durchfall aufgetreten ist (Bhan et al., 1989; Banerjee et al., 2006). Bei Neugeborenen gelten laut WHO sechs bis acht bis zu leicht wässrige Stühle pro Tag als normal (Bhan et al., 1989; WHO, 2003b). Die weitaus häufigste Ursache für Diarrhöe im Neugeborenenalter ist eine Infektion (WHO, 2003b).

Zur Gruppe der Infektionen des Gastrointestinaltraktes wurden folglich diejenigen Erkrankungen gezählt, deren Hauptsymptom Erbrechen und Diarrhöe war und Erbrechen und Diarrhöe als klinisch isolierte Symptome.

Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges

Infektionen des Respirationstraktes wurden mit Infektionen des HNO-Bereichs und Infektionen des Auges und dessen Anhangsgebilden in einer Gruppe zusammengefasst, da diese Infektionen häufig miteinander kombiniert auftreten und auf dem gleichen Erreger oder Genese beruhen.

Die klinischen Symptome sind neben den klassischen Entzündungszeichen (Tumor, Rubor, Calor, Dolor, Functio laesa) bei einer Infektion des Respirationstraktes Husten, Schnupfen, Rhinorrhoe, Rötung im Rachenbereich und Kopfschmerz (Azevedo et al., 2003; WHO, 2005c). Bei einem Infekt des unteren Respirationstraktes treten unter Umständen zusätzlich Dyspnoe, Tachypnoe (Lanata et al., 2004; Nair et al., 2010) und Nahrungsverweigerung auf (English et al., 2003; Lanata et al., 2004; WHO, 2005c). Bei Infektionen des Auges treten je nach betroffenem Areal zusätzlich die Symptome Epiphora, eitrig-schleimige Sekretion, Vorwölbung oder Granulation des Entzündungsherdes, Juckreiz, krampfhafter Lidschluss, Fremdkörpergefühl, Lichtscheue und Hornhauttrübung auf (Grehn, 2008). Infektionen des HNO-Bereichs zeigen je nach betroffenem Areal zusätzlich Druckgefühl, Rauschen und Klopfen im Ohr, Schallleitungsschwerhörigkeit, Kopfschmerz, reduzierter Allgemeinzustand, wässrige bis eitrig-sekretion, behinderte Atmung, Lymphknotenschwellung, Kloßgefühl und Heiserkeit (Lenarz and Boenninghaus, 2012).

Zu der Gruppe der Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges wurden folglich diejenigen Infektionserkrankungen gezählt, die die genannten anatomischen Strukturen betrafen und als Hauptsymptome oben genannte Entzündungszeichen aufwiesen.

Diese Gruppe konnte noch einmal in die Untergruppen Infektionen der oberen Atemwege, Infektionen der unteren Atemwege, Infektionen des HNO-Bereichs und Infektionen des Auges und seiner Anhangsgebilde unterteilt werden (Anhang 2). Die Klassifizierung erfolgte nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 2011 (ICD-10-WHO Version 2011).

Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen

Die Gruppe der Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen umfasst alle direkte Infektionen der Haut, der Schleimhäute oder des Weichteilgewebes durch Bakterien, Viren, Pilze und ein- und mehrzellige Parasiten. Die Gruppe schließt des Weiteren die systemischen Virusinfektionen, die sich an der Haut und Schleimhäuten manifestieren, zum Beispiel Windpocken, ein. Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen sind durch die Symptome Schmerz, Überwärmung, Schwellung oder Verhärtung (WHO, 2003b, a, 2009b; Alesana-Slater et al., 2011), blasigem, pustulösem oder verkrustetem Hautausschlag und Rötung (WHO, 2003b, a, 2005a, 2009b; Alesana-Slater et al., 2011) definiert. Bei bakteriellen Infektionen können zusätzlich Vereiterungen (WHO, 2003b, a, 2005a; Alesana-Slater et al., 2011), bei Pilzinfektionen weisse Beläge oder rote Plaques an den betroffenen Stellen auftreten (WHO, 2003b). Bei schweren generalisierten Infekten zeigen sich oft zusätzlich Fieber, Lymphknotenschwellung und allgemeines Krankheitsgefühl (WHO, 2003a, 2005a, 2009b).

Sonstige Infektionen

Die Gruppe der sonstigen Infektionen umfasst die Infektionen unbekannter Lokalisation, Infekte des Urogenitaltraktes, Infektionen des zentralen Nervensystems, Infektionen, die für die Perinatalperiode spezifisch sind, und uncharakteristisches Fieber.

Erkrankungen ohne infektiös bedingte Genese

Alle weiteren protokollierten Erkrankungen ohne infektiöse Genese wurden von der Auswertung ausgeschlossen. So zählen Allergien, angeborene Fehlbildungen, Mangelzustände, Stoffwechselstörungen, chronische Erkrankungen ohne infektiösen Auslöser, Traumata und andere Erkrankungen nicht infektiös bedingter Genese nicht als Infektion.

Definition eines Infektionsereignisses

Als Einzelinfektion wurde jede infektiös bedingte Erkrankung, die in die Fragebögen oder Wochenprotokolle eingetragen wurde, bezeichnet. Sie hat einen definierten Beginn und Dauer und lässt sich in ihrer Art von zeitgleich auftretenden anderen Erkrankungen unterscheiden.

Als ein gemeinsames Infektionsereignis wurden alle Einzelinfektionen definiert, die in einem zeitlichen Kontext auftraten. Ein Infektionsereignis besteht dabei aus sich zeitlich überschneidenden Einzelinfektionen unterschiedlicher Gruppen und/oder Einzelinfektionen derselben Gruppe, die innerhalb einer Woche aufgetreten sind. Das heisst, ein Infektionsereignis kann mehrere Einzelinfektionen umfassen. Eine zeitliche Überschneidung bei Einzelinfektionen unterschiedlicher Gruppen bedeutet, dass Einzelinfektionen aus Gastrointestinalen Infektionen, Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges, Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen und Sonstigen Infektionen zeitlich überlappend oder zeitgleich auftraten. Beispielsweise wurden eine Gastroenteritis (Gruppe Gastrointestinale Infektionen) und eine am selben Tag aufgetretene Otitis media (Gruppe Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges) zu einem Infektionsereignis zusammengefasst. Verschiedene Einzelinfektionen innerhalb jeweils der Gruppen Gastrointestinale Infektionen, Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges und Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen zählten als ein gemeinsames Infektionsereignis, wenn sie zeitlich überlappend oder in einem Abstand von maximal 5 Tagen mit dazwischenliegendem erkrankungsfreien Intervall auftraten (das heisst innerhalb von 7 Tagen). Bei Infektionen eines Organsystems innerhalb eines kurzen Zeitraumes, kann mit großer Wahrscheinlichkeit vom selben Infektionserreger und davon, dass das erkrankungsfreie Intervall nur eine scheinbare Remission darstellt, ausgegangen werden. Einzelinfektionen der Gruppe Sonstige Infektionen wurden bei zeitlicher Überschneidung mit Einzelinfektionen aus anderen Gruppen ebenfalls zu einem Infektionsereignis zusammengefasst. Innerhalb der Gruppe Sonstige Infektionen wurde jede Einzelinfektion als einzelnes Infektionsereignis gewertet, selbst wenn es bei Einzelinfektionen innerhalb dieser Gruppe zu zeitlichen Überschneidungen, beziehungsweise zum Auftreten innerhalb einer Woche kam. Die Gruppe Sonstige Infektionen ist zu inhomogen, um bei zeitgleichem Auftreten von Einzelinfektionen innerhalb der Gruppe auf eine gemeinsame infektionsbedingte Genese zu schließen. Traten allerdings zeitlich überschneidend oder innerhalb von 7 Tagen Einzelinfektionen der Gruppe Sonstige Infektionen derselben ICD-10 Diagnose auf, wurden sie wieder als ein gemeinsames Infektionsereignis gewertet.

Infektionen wurden immer dem Zeitraum zugerechnet, in den ihr Anfangsdatum fiel.

Die Anzahl aller Infektionserkrankungen wurde durch die Anzahl aller Infektionsereignisse ausgewertet, die einzelnen Infektionsgruppen durch Betrachtung der jeweiligen Einzelinfektionen, beziehungsweise der aus Einzelinfektionen dieser Gruppe gebildeten Infektionsereignisse. So wurden Einzelinfektionen aus verschiedenen Infektionsgruppen, die zu einem Infektionsereignis zusammengefasst waren, in diesen Auswertungen gesondert voneinander betrachtet. Wenn beispielsweise zeitgleich eine Gastroenteritis (Gruppe Gastrointestinale Infektionen) und eine

Otitis media (Gruppe Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges) auftraten, zählten sie einmal bei der Auswertung aller Infektionserkrankungen als ein Infektionsereignis, einmal in der Auswertung der Gastrointestinalen Infektionen als eine Einzelinfektion und einmal in der Auswertung der Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges als eine Einzelinfektion. Dies macht eine Aufsummierung der Anzahl der verschiedenen Infektionsgruppen zur Anzahl aller Infektionserkrankungen nicht möglich.

Bei der Auswertung einzelner Untergruppen, wurden nur Einzelinfektionen dieser Untergruppe betrachtet und es zählten mehrere Einzelinfektionen, die innerhalb einer Woche auftraten, nur innerhalb einer Untergruppe als ein gemeinsames Infektionsereignis. Bei der Auswertung spezifischer ICD-10 Diagnosen, wurden alle Einzelinfektionen mit der entsprechenden Diagnose einzeln ausgewertet und Einzelinfektionen einer Art innerhalb eines gemeinsamen Infektionsereignisses zusammengezogen.

Dauer eines Infektionsereignisses

Ist ein Infektionsereignis aus mehreren sich nicht zeitlich überschneidenden Einzelinfektionen zusammengesetzt, ist die Erkrankungsdauer dieses Infektionsereignisses jeweils die Summe der Erkrankungstage der Einzelinfektionen. Es zählte dabei nicht der gesamte Zeitraum unter Einschluss der erkrankungsfreien Tage. Trat beispielsweise eine Otitis media (Gruppe Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges) für 3 Tage auf, mit einem erkrankungsfreien Intervall von 3 Tagen und dann eine Konjunktivitis (Gruppe Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges) für 5 Tage, war die Erkrankungsdauer des gemeinsamen Infektionsereignisses 8 Tage. Bei sich zeitlich überlappenden Einzelinfektionen zählte die Anzahl der Tage nicht kumulativ. Fingen beispielsweise eine 5 Tage andauernde Gastroenteritis (Gruppe Gastrointestinale Infektionen) und eine 3 Tage dauernde Otitis media (Gruppe Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges) am selben Tag an, war die Erkrankungsdauer dieses gemeinsamen Infektionsereignisses 5 Tage, nicht 8 Tage.

Wenn eine Einzelinfektion nur einen Tag anhielt, wurde sie als nicht infektiös bedingt gewertet und somit von den Auswertungen ausgeschlossen. Es wurde in diesem Fall von einer nicht infektiös bedingten Genese ausgegangen, da die Kriterien, die bei den Eltern zur Diagnose einer Infektion geführt hatten, aus den Wochenprotokollen und Fragebögen nicht mehr nachvollziehbar waren. Eine Einzelinfektion von einem Tag Dauer wurde dann in die Auswertungen eingeschlossen, wenn explizit die Diagnose einer Infektion durch einen Arzt vorlag.

Kinder, bei denen die Erkrankungstage nicht bekannt waren, wurden aus allen Auswertungen mit Bezug auf die Erkrankungstage ausgeschlossen.

Die Anzahl der Erkrankungstage aller Infektionserkrankungen wurde ausgewertet, indem die Dauer aller Infektionsereignisse zusammengezählt wurde. Die Erkrankungstage der jeweiligen Infektionsgruppen wurden durch Addition der Erkrankungstage der zugehörigen Einzelinfektionen dieser Gruppen, beziehungsweise der aus den Einzelinfektionen dieser Gruppe gebildeten Infektionsereignisse ausgewertet. Wenn beispielsweise am selben Tag eine 5 Tage dauernde Gastroenteritis (Gruppe Gastrointestinale Infektionen) und eine 3 Tage dauernde Otitis media (Gruppe Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges) aufgetreten waren, zählten sie einmal bei der Auswertung aller Infektionserkrankungen als ein Infektionsereignis mit der Länge 5 Tage, einmal in der Auswertung der Gastrointestinalen Infektionen als eine Einzelinfektion mit der Länge 5 Tagen und einmal in der Auswertung der Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges als Einzelinfektion mit der Länge 3 Tage. Eine Aufsummierung der Erkrankungstage der verschiedenen Infektionsgruppen zur Summe der Erkrankungstage aller Infektionserkrankungen ist deshalb nicht möglich.

Fieber

Neben Erkrankungen wurde gesondert das Auftreten von Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ mit Anfangsdatum und Dauer erfasst.

Fieber wurde nach der offiziellen WHO Definition (WHO, 2003a, 2005c) als eine Körpertemperatur von mindestens 38°C definiert. Temperaturen zwischen $37,5^{\circ}\text{C}$ und 38°C stellen zwar nach WHO bei axillärer Messung Fieber dar (WHO, 2005a, 2009b), da die von den Eltern angewandte Messmethode aus den Akten nicht zu erheben war, wurden erst Temperaturen ab 38°C als Fieber gewertet.

In der BABYDIÄT-Studie wurde Fieber separat abgefragt, sodass es primär keiner speziellen Erkrankung zugeordnet war. Fieber wurde deshalb speziellen Einzelinfektionen zugeordnet, wenn sich die Fieberdauer und die Dauer der Einzelinfektion zeitlich überschneiden oder aneinandergrenzen. Wenn zwischen dem Anfangs- beziehungsweise Enddatum der Einzelinfektion und dem Anfangs- beziehungsweise Enddatum des Fiebers kein freies Intervall lag, wurde die Einzelinfektion als „mit Fieber“ gekennzeichnet. So konnte jedes Fieber Einzelinfektionen der Gruppen Gastrointestinale Infektionen, Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges, Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen und Sonstige Infektionen zugeordnet werden. Fieber konnte auch gemeinsam mit nicht infektiös bedingten Erkrankungen auftreten. Bei Infektionsereignissen mit mehreren Einzelinfektionen wurde das Fieber nur bei jenen Einzelinfektionen als zugehörig markiert, bei denen ein zeitlicher Zusammenhang wie oben erwähnt nachweisbar war.

Durch die Zuordnung von Fieber zu Einzelinfektionen konnten einerseits Infektionen mit und ohne Fieber, andererseits Fieber allein und Fieber mit Gastrointestinalen Infektionen, Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges, Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen, Sonstigen Infektionen und nicht infektiös bedingten Erkrankungen ausgewertet werden. Fieber, das im Zusammenhang mit einer Erkrankung ohne infektiös bedingte Ursache auftrat, wurde trotzdem in die Auswertungen mit einbezogen. Dazu zählte auch Fieber, das zusammen mit einer weniger als 2 Tage andauernden Infektionserkrankung auftrat, da diese als nicht infektiös bedingt gewertet wurde.

Fieber, das ohne Begleiterkrankung auftrat, wurde bei einer Länge von mindestens 3 Tagen gemäß der WHO Definition als uncharakteristisches Fieber zur Gruppe Sonstige Infektionen gerechnet und somit auch als eigenständige mit Fieber auftretende Einzelinfektion gewertet. Isoliert auftretendes Fieber wurde bei einer Dauer von 1-2 Tagen nicht als eigenständige Einzelinfektion der Gruppe Sonstige Infektionen gewertet, jedoch in die Auswertungen mit einbezogen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Anzahl der Fieberereignisse und Fiebertage und die Anzahl der Infektionen mit bzw. ohne Fieber ausgewertet. Kinder, bei denen die Dauer des Fiebers unbekannt war, wurden aus den die Fiebertage betreffenden Auswertungen ausgeschlossen.

Fieberereignisse wurden immer dem Zeitraum, in den ihr Anfangsdatum fiel, zugerechnet.

Sonstige Daten

Personenbezogene Daten, wie Geburtsdatum und Geschlecht, wurden im Geburtsfragebogen erfasst. Die Art der Geburt, also natürlich oder per Kaiserschnitt, wurde dem Geburtsfragebogen oder der Kopie der U1 Neugeborenenuntersuchung entnommen. Daten zum diabetischen Familienmitglied konnten dem Geburts- oder Dreimonatsfragebogen entnommen werden. Das Auftreten autoimmunassoziierter Erkrankungen (Diabetes Typ 1, Diabetes Typ 2, Zöliakie, Schilddrüsenerkrankungen, Morbus Addison, Perniciöse Anämie, Vitiligo, juvenile Arthritis, Multiple Sklerose, Neurodermitis, Asthma) beim teilnehmenden Kind und seinen erstgradigen Verwandten (Mutter, Vater, Geschwisterkindern) wurde in allen Fragebögen ab dem 12. Lebensmonat erhoben. Das Auftreten von Typ 1 oder Typ 2 Diabetes in der weiteren Verwandtschaft der Eltern wurde im Geburtsfragebogen und den Fragebögen ab dem 12. Lebensmonat erfasst (Schmid et al., 2004a; Pfluger et al., 2010).

3.3. Analytische Methoden

Studienmaterial

Bei den teilnehmenden Kindern wurde ab dem dritten Lebensmonat bis zum dritten Lebensjahr vierteljährlich venöses Blut, Urin und Stuhl gesammelt. Nach dem dritten Lebensjahr folgen Nachuntersuchungen bis zum 10. Lebensjahr in jährlichen Intervallen. Beim Nachweis von Inselautoimmunität folgen im Weiteren halbjährliche Probenentnahmen. Primärer Endpunkt der BABYDIÄT-Studie ist die Entwicklung von Inselautoimmunität oder eines manifesten Typ 1 Diabetes. Inselautoimmunität ist in der Studie definiert als das Vorliegen mindestens eines persistenten Autoantikörpers. Persistenz bedeutet das Auftreten von übergrenzwertigen Autoantikörper-Titern in zwei aufeinander folgenden Blutproben. Die gewonnenen Blutproben werden nach jeder Entnahme auf Insulinautoantikörper (IAA), Glutamatdecarboxylase Antikörper (GADA), Tyrosinphosphatase-homologe Proteine IA-2 und IA-2 β Antikörper (IA-2A und IA-2 β A) und Zink-Transporter 8 Antikörper (ZnT8A) untersucht. Des Weiteren werden die Zöliakie-assoziierten Antikörper gegen Gewebstransglutaminase C bestimmt, da ein weiterer Endpunkt der BABYDIÄT-Studie das Auftreten dieser Autoantikörper, so wie eine durch eine Biopsie bestätigte Zöliakie ist.

Die restlichen Blut-, Stuhl- und Urinproben werden eingefroren, um zu einem späteren Zeitpunkt in weiteren Projekten Verwendung zu finden.

Messung der Inselautoantikörper

Der Nachweis von IAA erfolgt im Labor der klinisch-experimentellen Abteilung des Instituts für Diabetesforschung am Helmholtz Zentrum München mittels eines Protein A/G basierten Radioliganden-Bindungsassay mit rekombinantem humanem an Tyrosin aa 14 ¹²⁵I-markiertem und unmarkiertem Insulin als Liganden (Naserke et al., 1998; Naserke et al., 1999). Der Nachweis von GADA, IA-2(β)A und ZnT8A erfolgt mit einem Protein A basierten Radioliganden-Bindungsassay. Dafür wird [³⁵S]-Methionin-markiertes Antigen benutzt. Das Antigen für GADA und IA-2A ist in vitro translatiertes rekombinantes humanes GAD65 oder IA-2_{1c}. Um das ZnT8-Antigen zu erzeugen, verwendet man das carboxyterminale Ende des Zink-Transporter 8 Proteins (Grubin et al., 1994; Ziegler et al., 1999; Achenbach et al., 2009; Bonifacio et al., 2010).

Die Grenzen für Positivität wurden anhand der 99. Perzentile von Kontrollpersonen festgelegt. Die Grenzwerte betragen für IAA 1,5 U/ml, für GADA 8,5 U/ml (25 WHO U/ml), für IA-2A 2,5 U/ml (4 WHO U/ml) und zwischen 15 U/ml und 30 U/ml für die Autoantikörper gegen die verschiedenen

ZnT8 Varianten. Die Assays hatten unter Verwendung dieser Grenzwerte beim „Diabetes Autoantibodies Standardization Program Proficiency Workshop“ Sensitivitäten und Spezifitäten von 70% und 99% (IAA), 86% und 93% (GADA), 72% und 100% (IA-2A), 47% und 98% (IA-2 β A), bis zu 63% und 100% (ZnT8A) und 84% und 100% für multiple Inselautoantikörper (Torn et al., 2008; Schlosser et al., 2010; Lampasona et al., 2011; Schlosser et al., 2011). Der Inter-Assay-Variationskoeffizient bei den Proben mit niedrigen Antikörper-Titern war 11% (IAA), 18% (GADA), 16% (IA-2A), rund 17% (ZnT8A-COOH) und 14% (ZnT8A-NH₂) (Torn et al., 2008; Achenbach et al., 2009; Schlosser et al., 2010).

Genotypisierung

Die HLA-Allele DRB1, DQA1 und DQB1 wurden innerhalb der ersten 3 Lebensmonate im Labor für Gewebetypisierung der Ludwig-Maximilian-Universität München aus Nabelschnurblut oder venösem Blut typisiert. Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR-) amplifizierte DNA wurde mit nicht-radioaktiven Digoxigenin-11-2',3'-dideoxyuridine-5'-triphosphat (Roche) markierten sequenzspezifischen Oligonukleotid-Sonden hybridisiert. Die Detektion erfolgte über eine Chemilumineszenz Reaktion (Walter et al., 2003).

Zusätzlich wurden aus dem Blut der teilnehmenden Kinder bestimmte single nucleotide Polymorphismen (SNP) von Genen bestimmt, die eine protektive oder Risikovariante für Diabetes Typ 1 darstellen können. Für diese Doktorarbeit war der IFIH-1 rs2111485 SNP relevant. Um die SNPs zu genotypisieren, verwendete man ein MassARRAY System, das iPLEX Chemie (Sequenom, San Diego, CA) benutzt. Die durch Polymerase-Ketten-Reaktion amplifizierten DNA-Proben werden durch Matrix-assistierte Laser-Desorptions-Ionisations time-of-flight Massenspektrometrie (Bruker Daltonik, Leipzig, Deutschland) analysiert. Die Peaks in den entstehenden Massenspektren werden durch die SpectroTYPER RT 3.4 Software (Sequenom) identifiziert (Winkler et al., 2009).

3.4. Statistik

Die Anzahl der tatsächlich protokollierten Tage variierte unter den teilnehmenden Kindern aufgrund von unterschiedlichen Endpunkten der Datenerfassung und dem Fehlen einzelner Wochenprotokollen. Die Gesamttage der Datenerfassung wurde aus Beginn- und Enddatum des Führens von Fragebögen und Protokollen bestimmt, die Fehltage aus Beginn- und Enddatum von

fehlenden Wochenprotokollen. Der Zeitraum von Geburt bis zum Dreimonatsfragebogen wurde bei allen Kindern als dokumentiert festgelegt.

Um eine Vergleichbarkeit der Daten zu erzielen, wurde die Anzahl der tatsächlich erfassten Tage aus den Gesamttagen minus den Fehltagen für jeden Auswertungszeitraum berechnet und für jedes Kind ein Quotient berechnet, der die zu untersuchende Größe (Infektionen, Fieber: Anzahl der Ereignisse und Tage) pro 100 erfasste Tage im jeweiligen Auswertungszeitraum angab. Alle Auswertungen wurden auf Grundlage des Quotienten und nicht mit absoluten Zahlen durchgeführt.

Um den kumulativen Effekt von Infektionen auf das Risiko von Inselautoimmunität gemäß der „fertile field“ Hypothese (siehe Kapitel 2.4 Umweltfaktoren – Infektionen) zu testen, wurde das Auftreten von Infektionen getrennt nach Inselautoantikörper positiven ($n=26$) und negativen Kindern ($n=123$) ausgewertet. Die Auswertungen erfolgten für den gesamten Zeitraum der Datenerfassung (alle erfassten Tage bei einem Kind) und jeweils für den gesamten Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate, das erste Lebensjahr, die ersten und zweiten 6 Lebensmonate, das zweite und das dritte Lebensjahr. Dadurch sollte festgestellt werden, in welchem Alter die potentiell diabetogenen Infektionen auftraten.

Fieber wurde ebenso mit Anzahl der Fieberereignisse und –tagen ausgewertet, um dessen diabetogenen Effekt zu prüfen. Daneben wurde die Anzahl der Infektionen mit und ohne Fieber betrachtet, um nachzuweisen, ob das zeitgleiche Auftreten von Fieber einen risikosteigernden oder protektiven Einfluss auf das autoimmunogene Potential von Infektionen hat.

Um mögliches Confounding zu berücksichtigen, wurde mittels Cox Regression die Hazard Ratio (HR) mit 95% Konfidenzintervall (95% CI) für Serokonversion zu Inselautoantikörpern mit den erklärenden Variablen „Anzahl der Infektionen bzw. Fieber pro 100 erfasste Tage“ berechnet. Alle Auswertungen wurden adjustiert nach den möglichen Confoundern Geschlecht, Geburtsmodus, IFIH-1 rs2111485 SNP, Ernährungsintervention, Antibiotikaeinnahme und Jahreszeit der Geburt (März – Mai/Juni – August/September – November/Dezember – Februar) durchgeführt. Ein Kind wurde dabei aufgrund zu wenig erfasster Tage ausgeschlossen (<20 Tage in jedem betrachteten Zeitraum). Zudem wurden die Infektionsgruppen Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen und Sonstige Infektionen zusammengefasst, um eine höhere statistische Power zu erzielen. Um zu testen, ob es gemäß der „fertile field“ Hypothese schon im ersten Lebensjahr zu einer Beeinflussung der Wahrscheinlichkeit, Inselautoantikörper zu entwickeln, durch Infektionen bzw. Fieber kam, wurde die HR für Serokonversion zu Inselautoantikörpern anhand der Anzahl an Infektionen und Gesamtfieberereignissen in den ersten und zweiten 6 Lebensmonaten berechnet. Um den kurzzeitigen Einfluss von Infektionen bzw. Fieber auf das Risiko von Inselautoimmunität

gemäß der „short term impact“ Hypothese zu untersuchen, wurde die HR mit der Anzahl an Infektionen und Gesamtfieberereignissen pro 100 erfasste Tage in den letzten 6 Monaten vor Serokonversion durch zeitabhängige Kovariablen (Singer and Willett, 2003) berechnet, womit auch die zum jeweiligen Zeitpunkt nicht serokonvertierten Kinder als Vergleichsgruppe berücksichtigt werden konnten.

Bei 10 der 26 Kinder mit Inselautoimmunität waren krankengeschichtliche Daten über Infektionen und Fieber vor und nach dem Zeitpunkt der Serokonversion vorhanden. Es wurde verglichen, ob hier ein Bias bzgl. der Datenerfassung vorlag.

Um einen solchen Bias zu vermeiden und Aussagen über den Einfluss von Infektionen vor der Autoantikörperentstehung zu treffen, wurden zu den 16 Kindern, die Inselautoantikörper innerhalb des Zeitraumes der Datenerfassung oder kurz danach entwickelt hatten, jeweils 2 Kontrollen gematcht. Dabei wurde auf das Geburtsdatum plus/minus 2 Monate (um mögliche jahreszeitliche umweltbedingte Einflussfaktoren auszuschließen), gleiche Länge der Datenerfassung und das Vorliegen von Daten über die Erkrankungs- und Fiebertage geachtet. So war es möglich, die Auswirkungen von Infektionen und Fieber in bestimmten Zeiträumen vor Serokonversion zu Inselautoantikörpern zu bestimmen und damit Aussagen über deren möglichen langfristigen oder kurzfristigen Effekt zu treffen. Infektionen und Fieber wurden zwischen Fällen und Kontrollen für die folgenden Zeiträume ausgewertet: Von Geburt bis zur Serokonversion, in Anlehnung an die „fertile field“ Hypothese, von der letzten Autoantikörper negativen Blutprobe bis zu Serokonversion und die letzten 6 Monate vor Serokonversion, beides in Bezug auf die der „short term impact“ Hypothese (siehe Kapitel 2.4 Umweltfaktoren – Infektionen).

Gemäß dem „short term impact“ Modell und der Hygiene Hypothese (siehe Kapitel 2.4 Umweltfaktoren – Infektionen) sollte des Weiteren untersucht werden, ob Infektionen bzw. Fieber das Risiko für Inselautoimmunität kurzfristig beeinflussen, früh serokonvertierte Kinder ein anderes Erkrankungsmuster aufweisen oder Infektionen in frühesten Kindheit demgegenüber einen protektiven Effekt auf das Erkrankungsrisiko haben. Dazu wurden die Daten zwischen Kindern, die im ersten Lebensjahr Inselautoantikörper entwickelt hatten (n=6), erst später serokonvertierten Kindern (n=20) und Kindern, die keine Inselautoantikörper während der Studienteilnahme entwickelt hatten (n=123), verglichen. Ausgewertet wurden das erste Lebensjahr und jeweils die ersten und zweiten 6 Lebensmonate. Ergänzend wurde das erste Lebensjahr in Dreimonatsintervalle geteilt, um eine genaue Zeitraumbestimmung zu ermöglichen.

Um mögliches Confounding über Beeinflussung der Infektionsanfälligkeit zu untersuchen, wurden die Auswertungen von Infektionen und Fieber auch getrennt nach Geschlecht, Geburtsmodus und IFIH-1 rs2111485 SNP durchgeführt.

3. Material und Methoden

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit SAS[®] Analytics Software 9.2 für Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC). Für alle Analysen lag das Signifikanzniveau α bei 5% (p-Wert < 0,05).

In univariaten Analysen wurden die Quotienten (Anzahl und Dauer von Infektionen und Fieber pro 100 erfasste Tage) nach Inselautoimmunität, Geschlecht, Geburtsmodus und IFIH-1 rs2111485 SNP berechnet. Kontinuierliche Variablen wurden als Mediane mit interquartile range (25. – 75. Perzentile) angegeben. Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen im Auftreten und in der Dauer von Infektionen und Fieber pro 100 erfasste Tage wurden mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet. Beim Vergleich der Fälle gegen ihre gematchten Kontrollen wurde ebenso verfahren. Unterschiede zwischen gepaarten Stichproben (Zeit vor Serokonversion, Zeit nach Serokonversion) wurden mit dem nicht-parametrischen signed-rank-Test (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) berechnet. Die Verteilung von nominalen Merkmalen in der Studienpopulation zwischen Autoantikörper positiven und negativen Kindern wurde mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet. Die HR (95% CI) für Serokonversion zu Inselautoantikörpern wurde mit der Anzahl von Infektionen bzw. Fieber als Variablen pro 100 erfasste Tage mittels Cox Regression berechnet.

4. Ergebnisse

4.1. Datenerfassung in der BABYDIÄT-Studie

Erfasste Tage bei Kindern der BABYDIÄT-Studie

Bei 149 Kindern wurden Daten über Infektionen und Fieber von Geburt bis maximal zum Ende des dritten Lebensjahres erfasst. Mit diesen wurden die Auswertungen durchgeführt. Bei einem Kind lagen keine Informationen zur Krankengeschichte vor.

Die Eltern sollten die Wochenprotokolle bis zum dritten Geburtstag ihres Kindes führen. 43 Kinder erreichten den Endpunkt der Studie zur Erfassung der Krankengeschichte am Ende des dritten Lebensjahres, bei 41 Kindern endete das Führen der Wochenprotokolle während des dritten, bei 36 Kindern während des zweiten und bei 29 Kindern während des ersten Lebensjahres.

Die Anzahl der erfassten Tage nahm vom ersten Lebensjahr (79,1%) bis zum dritten Lebensjahr (37,0%) hin kontinuierlich ab. Insgesamt wurden 55,6% der idealerweise erfassten drei Jahre protokolliert. Auch die Fallzahl der Kinder, die am Studienabschnitt zur Erfassung der Krankengeschichte teilnahmen, nahm vom ersten (149 Kinder) bis zum dritten Lebensjahr (84 Kinder) kontinuierlich ab, da im Verlauf der drei Jahre immer mehr Eltern das Führen der Protokolle einstellten (Tabelle 3).

Tabelle 3: Anzahl der erfassten Tage in der BABYDIÄT-Studie

Zeitraum Fallzahl	Anzahl der erfassten Tage	Median (IQR)	Erfasster Anteil
gesamter Zeitraum der Datenerfassung n=149	90804	504,0 (840,5)	55,6%
erstes Lebensjahr n=149	43033	350,0 (150,0)	79,1%
zweites Lebensjahr n=120	27272	176,0 (358,0)	50,1%
drittes Lebensjahr n=84	20158	12,0 (364,5)	37,0%
zusätzlich erfasste Tage n=18	341	0,0 (0,0)	-

Die Anzahl an erfassten Tagen unterschied sich zwischen Autoantikörper positiven und negativen Kindern, Mädchen und Jungen und natürlich und per Kaiserschnitt geborenen Kindern in den verschiedenen Auswertungszeiträume (siehe 3.4. Statistik) nicht signifikant (Tabelle 4). Eine Assoziation des IFIH-1 rs2111485 SNP mit erfassten Tagen war nicht sinnvoll, da die meisten Eltern den Genotyp ihres Kindes nicht kannten bzw. diesen in Hinblick auf die Prognose nicht

bewerten konnten. Es ist deshalb extrem unwahrscheinlich, dass es durch Kenntnis des IFIH-1 rs2111485 SNP zu einem systematischen Bias in der Datenerfassung durch die Eltern kam.

Beim Vergleich zwischen Kindern, die im ersten Lebensjahr serokonvertierten, später serokonvertierten und Kindern ohne Inselautoantikörper, gab es keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der erfassten Tage (Anhang 3).

Beim Matching der während der Studienteilnahme serokonvertierten Kinder mit Kontrollen, wurde darauf geachtet, dass die Zeiträume der Datenerfassung annähernd gleich waren. Die Übereinstimmung war sehr gut, es traten nur geringfügige, nicht signifikante Abweichungen aufgrund einzelner fehlender Wochenprotokolle auf (Anhang 4).

Bei 10 der 26 Autoantikörper positiven Kindern lagen Daten vor und nach Serokonversion vor. Die Anzahl der erfassten Tage war nicht signifikant unterschiedlich (vor Serokonversion 4346 erfasste Tage (Median 331,0; IQR 413,0); nach Serokonversion 2767 erfasste Tage (Median 206,5; IQR 321,0); p-Wert = 0,28).

4. Ergebnisse

Tabelle 4: Anzahl der erfassten Tage zwischen Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern, Mädchen und Jungen und natürlich und Kaiserschnitt geborenen Kindern

Anzahl der erfassten Tage Median (IQR)	Autoantikörper positive Kinder	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Mädchen	Jungen	p-Wert	natürliche Geburt	Kaiserschnitt	p-Wert
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	484,0 (799,0) (n=26)	527,0 (844,0) (n=123)	0,94	627,0 (843,0) (n=83)	475,0 (840,5) (n=66)	0,58	675,0 (851,5) (n=89)	381,0 (762,0) (n=59)	0,11
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	302,0 (752,5) (n=26)	379,0 (816,0) (n=116)	0,95	458,0 (803,0) (n=81)	292,0 (792,5) (n=61)	0,52	492,0 (814,0) (n=86)	229,0 (719,0) (n=55)	0,15
erstes Lebensjahr	309,5 (149,5) (n=26)	357,0 (151,0) (n=123)	0,92	351,0 (146,0) (n=83)	343,5 (152,0) (n=66)	0,92	361,0 (147,0) (n=89)	313,0 (175,0) (n=59)	0,19
erste 6 Lebensmonate	181,5 (59,0) (n=26)	183,0 (39,0) (n=122)	0,50	182,0 (39,0) (n=82)	183,0 (40,0) (n=66)	0,30	183,0 (47,0) (n=89)	183,0 (37,5) (n=58)	0,48
zweite 6 Lebensmonate	168,0 (133,5) (n=26)	182,0 (136,0) (n=112)	0,90	182,0 (132,0) (n=79)	175,5 (144,0) (n=59)	0,61	182,0 (129,5) (n=83)	149,0 (145,5) (n=54)	0,30
zweites Lebensjahr	120,5 (352,5) (n=22)	179,0 (364,0) (n=95)	0,98	225,0 (356,0) (n=67)	157,5 (364,5) (n=50)	0,58	289,0 (353,5) (n=74)	107,0 (365,0) (n=42)	0,10
drittes Lebensjahr	11,5 (365,5) (n=15)	12,0 (365,0) (n=69)	0,86	34,0 (364,0) (n=53)	0,0 (366,0) (n=31)	0,25	14,0 (365,0) (n=53)	5,0 (351,0) (n=31)	0,46

Auftreten von Infektionen bei Kindern der BABYDIÄT-Studie

Insgesamt wurden 175 verschiedene Erkrankungen in den Wochenprotokollen und Fragebögen der teilnehmenden Kinder beschrieben. Darunter waren 89 infektionsbedingten Erkrankungen, die in die Auswertungen aufgenommen und in vier Infektionsgruppen nach betroffenem Organsystem unterteilt wurden: Gastrointestinale Infektionen, Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges, Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen und Sonstige Infektionen (Anhang 2). Die Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges waren prozentual die häufigsten Infektionen mit einem Anteil von rund 70%, gefolgt von den Gastrointestinalen Infektionen mit 14%. Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen machten rund 11% aus, Sonstige Infektionen 6%. Diese Verteilung änderte sich in den verschiedenen Lebensjahren nicht (Abbildung 4).

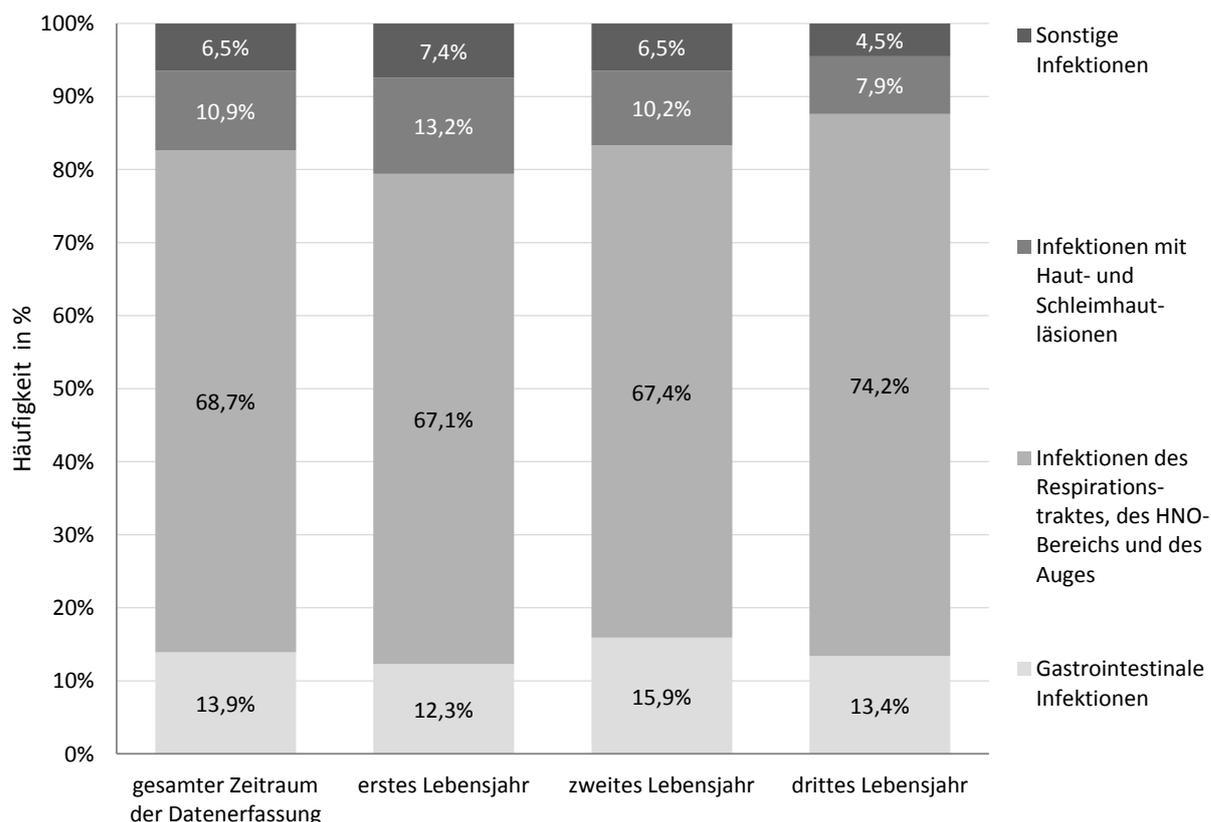


Abbildung 4: Häufigkeit der Infektionsgruppen in den ersten 3 Lebensjahren bei Kindern der BABYDIÄT-Studie

Die Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges ließen sich weiter in folgende Untergruppen aufteilen: Infektionen der oberen Atemwege, Infektionen der unteren Atemwege, Infektionen des HNO-Bereichs und Infektionen des Auges und seiner Anhangsgebilde

4. Ergebnisse

(Anhang 2). Infektionen der oberen Atemwege traten mit etwa 77% am häufigsten auf (Abbildung 5). Deswegen wurden die Infektionen der oberen Atemwege zusätzlich nach der Häufigkeit der einzelnen ICD-10 Diagnosen dieser Untergruppe betrachtet. Am weitesten häufigsten traten bei Infektionen der oberen Atemwege die akute Rhinopharyngitis [Erkältungsschnupfen] mit 47% und Husten mit 25% auf (Abbildung 5).

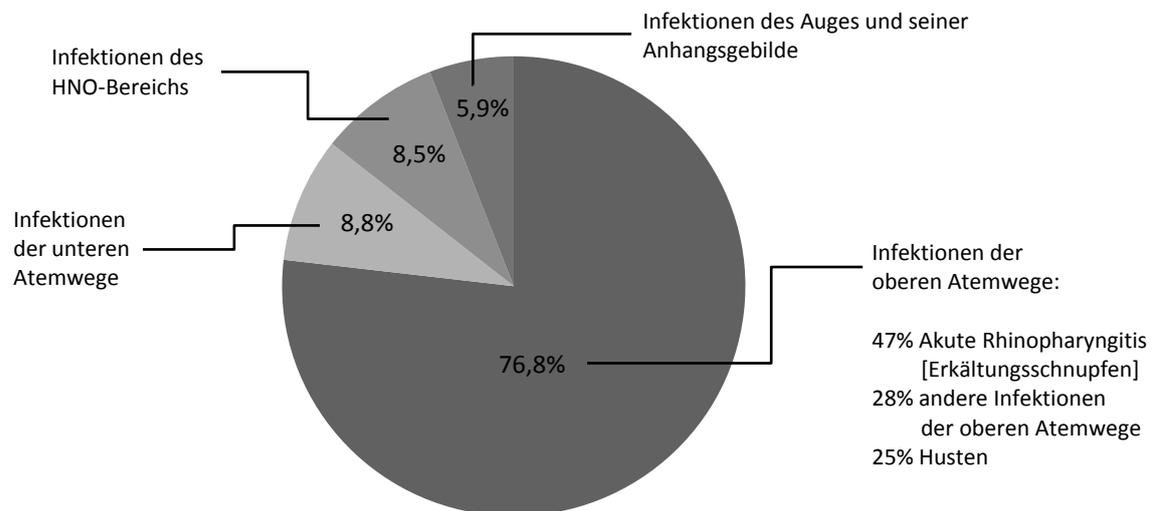


Abbildung 5: Häufigkeit der Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereiches und des Auges in den ersten 3 Lebensjahren bei Kindern der BABYDIÄT-Studie

Insgesamt wurden im Studienkollektiv der BABYDIÄT-Studie 1690 Infektionsereignisse erfasst. Dabei traten pro Kind im Median 10 Infektionen auf ($n=149$; IQR 12,5). Es wurden 12354 Erkrankungstage erfasst, mit einer medianen Anzahl von 69 Erkrankungstagen pro Kind ($n=107$; IQR 146,0).

Bei Betrachtung der Inzidenzraten zeigte sich, dass die Anzahl der Neuerkrankungen innerhalb der ersten 9 Lebensmonate stark zunahm. Sie verdoppelte sich innerhalb der ersten 6 Lebensmonate und verdreifachte sich bis zum Ende des 9. Lebensmonats. Danach blieben die Inzidenzraten der Infektionserkrankungen konstant, mit einem leichten Abfall im dritten Lebensjahr. Am häufigsten traten Infektionen der Gruppe der Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges auf. Die Anzahl der Gastrointestinalen Infektionen, Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen und Sonstigen Infektionen stieg innerhalb des ersten Lebensjahres nur leicht an und blieb danach relativ stabil auf einem niedrigen Niveau, mit ebenfalls einem leichten Abfall im dritten Lebensjahr (Abbildung 6).

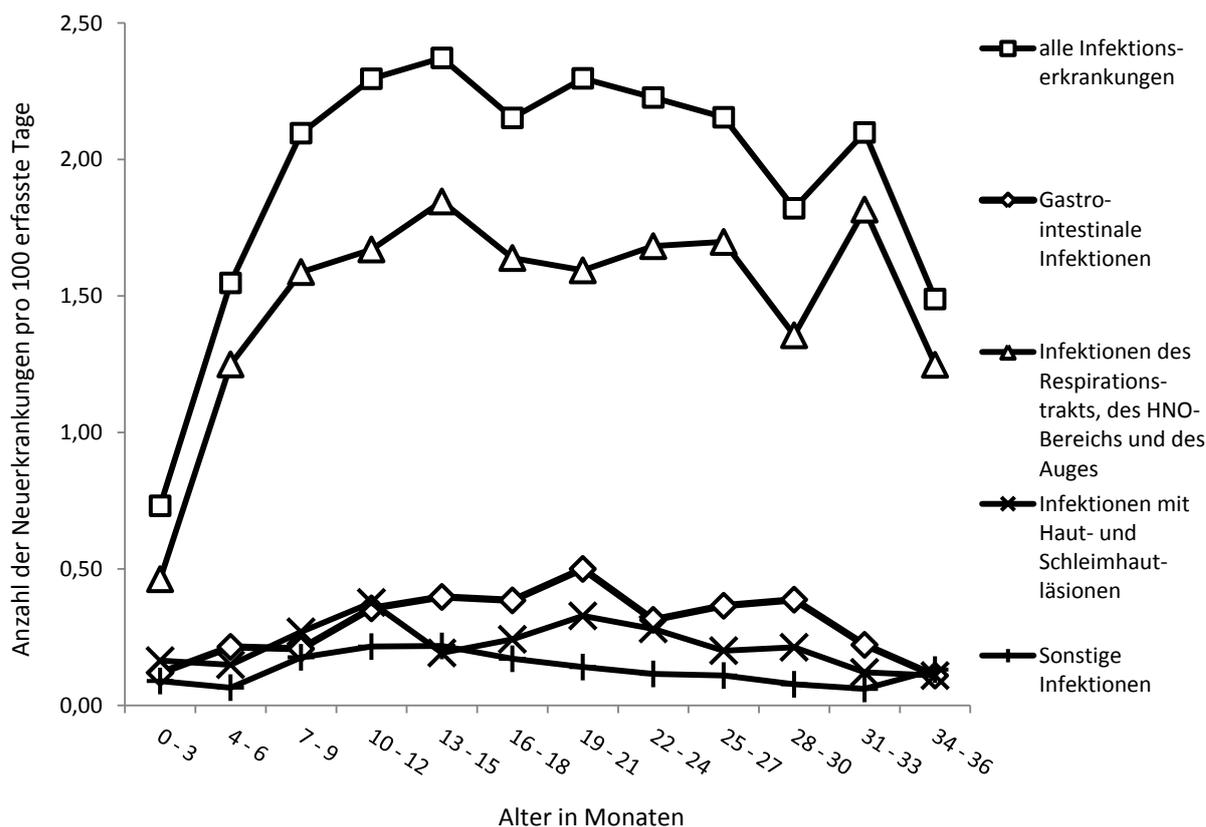


Abbildung 6: Auftreten von Infektionen in den ersten 3 Lebensjahren bei Kindern der BABYDIÄT-Studie

In Abbildung 7 und 8 sind die Infektionen getrennt nach nicht fieberhaften und fieberhaften Infekten dargestellt. Infektionen ohne Fieber waren in allen Gruppen häufiger als Infektionen mit Fieber. Eine Ausnahme bildeten die Sonstigen Infektionen, bei denen häufiger fieberhafte Infekte auftraten. Die Kurvenverläufe der Inzidenzraten der jeweils fieberhaften und nicht fieberhaften Infektionen folgten im Wesentlichen dem Verlauf der Inzidenzkurve der gesamten Infektionen aus Abbildung 6, mit einem starken Anstieg innerhalb der ersten 9 Lebensmonate, einer Plateauphase und danach einem Abfall im dritten Lebensjahr. Fieberhafte Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges traten am häufigsten von allen fieberhaften Infektionen auf, dasselbe galt für nicht fieberhafte Infekte. Die Anzahl der Neuerkrankungen der anderen Infektionsgruppen zeigte nur eine moderate Zunahme.

4. Ergebnisse

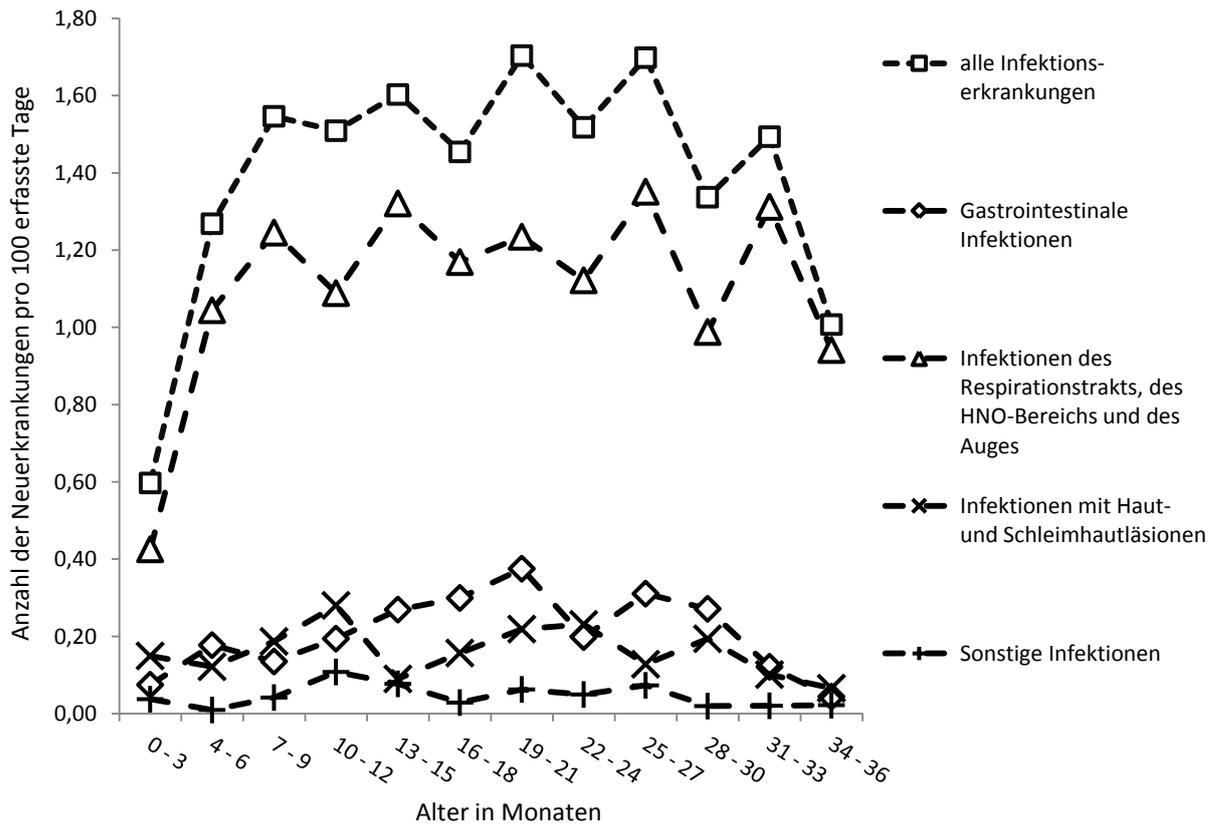


Abbildung 7: Auftreten von nicht fieberhaften Infektionen in den ersten 3 Lebensjahren bei Kindern der BABYDIÄT-Studie

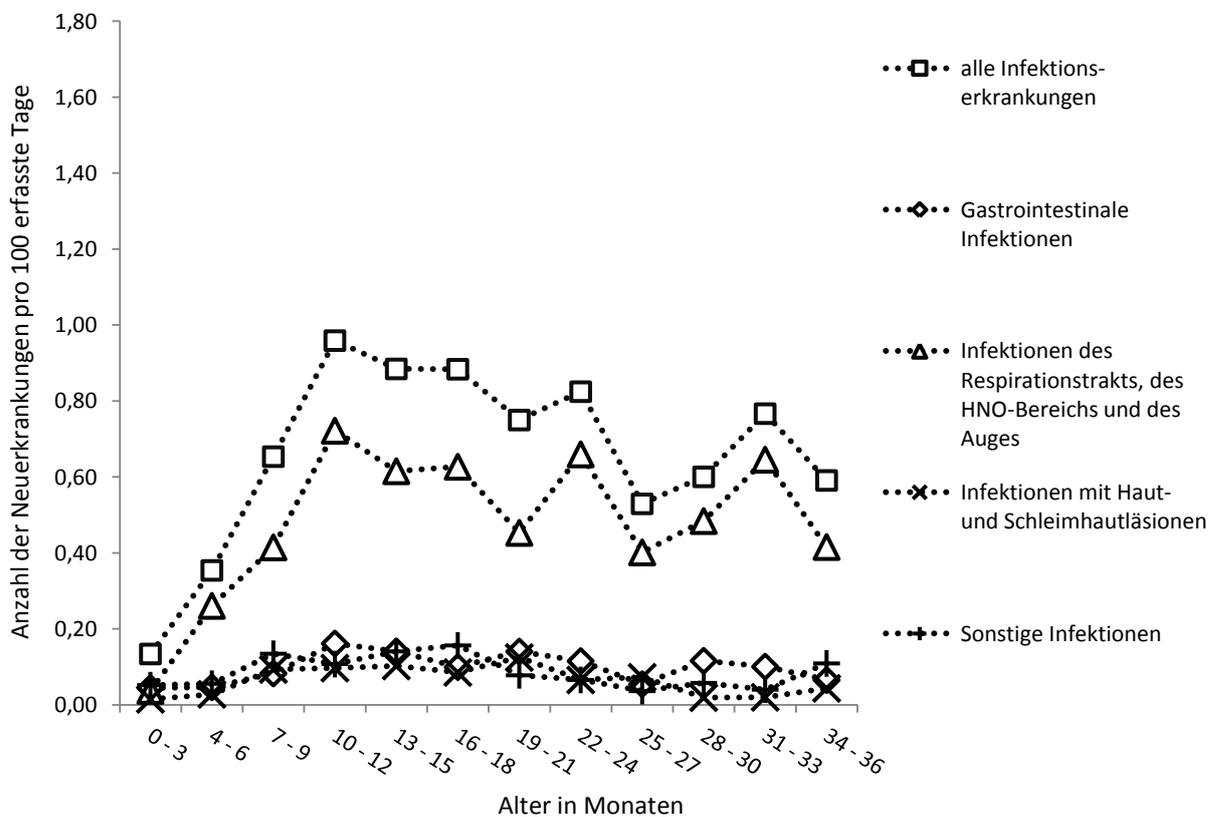


Abbildung 8: Auftreten von fieberhaften Infektionen in den ersten 3 Lebensjahren bei Kindern der BABYDIÄT-Studie

4. Ergebnisse

Die Inzidenzraten (Tabelle 5) wurden aus der Anzahl aller Infektionsereignisse bzw. aus der Anzahl aller Infektionen einer Infektionsgruppe in einem Auswertungszeitraum pro 100 erfasste Tage errechnet. Die Anzahl der Neuerkrankungen der verschiedenen Infektionsgruppen konnte nicht zu der aller Infektionsereignisse aufsummiert werden, da zu einem Infektionsereignisses unter Umständen mehrere Einzelinfektionen verschiedener Infektionsgruppen zählten, die dann jeweils einzeln in den Infektionsgruppen gewertet wurden (siehe 3.2. Datenerhebung – Erkrankungen – Definition eines Infektionsereignisses). Ebenso war eine Aufsummierung der Anzahl der Neuerkrankungen mit fieberhaften und nicht fieberhaften Infektionen zur Anzahl aller Infektionen nicht möglich, da in einem Infektionsereignis teils Einzelinfektionen mit, teils ohne Fieber auftraten.

Tabelle 5: Anzahl der Neuerkrankungen mit Infektionen in den ersten 3 Lebensjahren bei Kindern der BABYDIÄT-Studie

Anzahl der Neuerkrankungen pro 100 erfasste Tage	gesamt	mit Fieber	ohne Fieber
Infektionserkrankungen jeder Art	1,86	0,62	1,34
Gastrointestinale Infektionen	0,29	0,09	0,20
Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges	1,41	0,44	1,06
Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen	0,22	0,06	0,16
Sonstige Infektionen	0,13	0,09	0,05

Auftreten von Fieber bei Kindern der BABYDIÄT-Studie

Im Studienkollektiv wurden in den ersten 3 Lebensjahren insgesamt 693 Fieberereignisse erfasst. Dabei traten pro Kind im Median 4 Fieberereignisse auf (n=149; IQR 5,5). Zusätzlich wurden 1154 Fiebertage bei einem Median von 7 Fiebertagen pro Kind erfasst (n=107; IQR 13,0).

Die Inzidenzrate der Gesamtfieberereignisse (Abbildung 9) verfünffachte sich innerhalb der ersten 9 Lebensmonate, ähnlich der Inzidenzrate der Infektionserkrankungen (Abbildung 6). Im zweiten Lebensjahr blieb die Anzahl der neuauftretenden Fieberereignisse weitgehend stabil, im dritten Lebensjahr folgte ein Abfall. Die Inzidenzkurve der fieberhaften Infektionserkrankungen folgte diesem Verlauf mit leicht verminderter Höhe. Für den gesamten Zeitraum der Datenerfassung lag die Inzidenz bei 0,76 Fieberereignissen pro 100 erfassten Tagen.

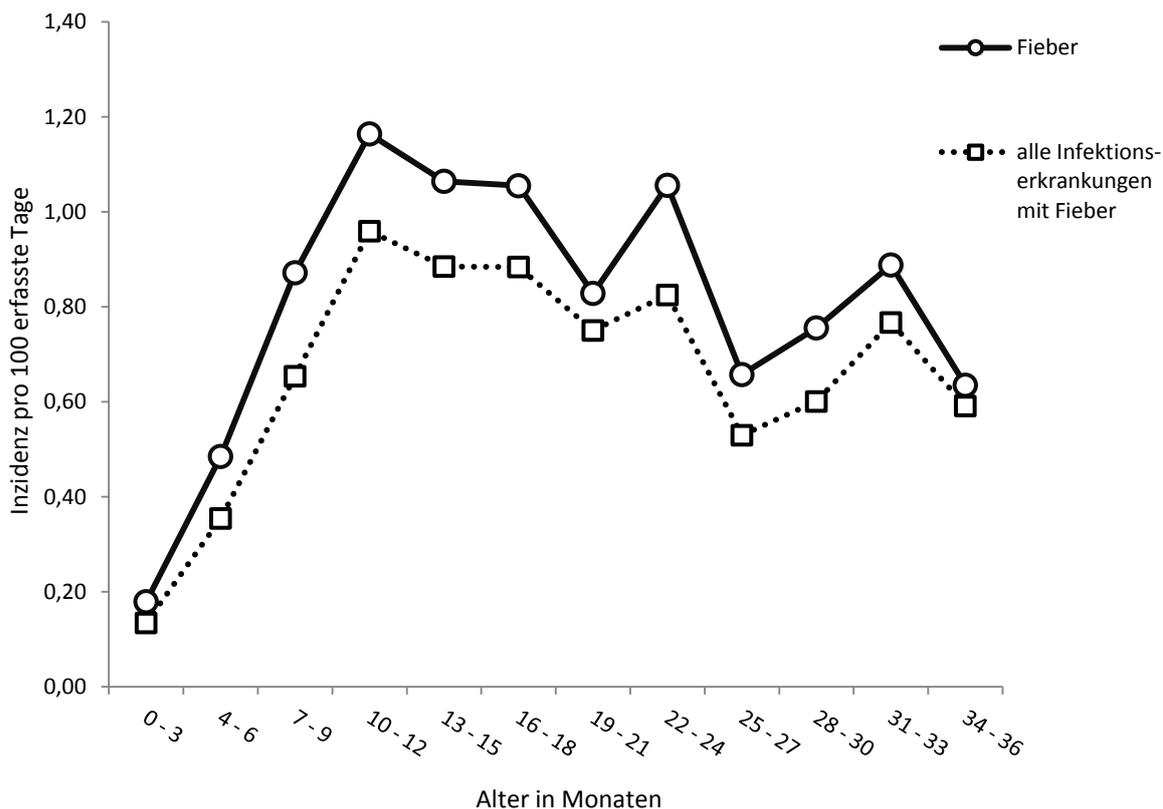


Abbildung 9: Auftreten von Fieberereignissen und fieberhaften Infektionserkrankungen in den ersten 3 Lebensjahren bei Kindern der BABYDIÄT-Studie

4.2. Auftreten von Infektionen und Fieber bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern in der BABYDIÄT-Studie

Charakterisierung von Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

26 Kinder entwickelten Inselautoantikörper zwischen dem 0,6. und 7,9. Lebensjahr (Median 2,4 Jahre; IQR 3,2), davon 6 Kinder im ersten Lebensjahr. Die Inzidenzrate der Serokonversionen pro 100 Personjahre lag dabei bei 8,51 im zweiten halben Lebensjahr, bei 4,07 im zweiten Lebensjahr und 3,67 im dritten Lebensjahr.

Die Autoantikörper positiven Kinder unterschieden sich nicht in der Verteilung der Merkmale Geschlecht, Geburtsmodus, IFIH-1 rs2111485 SNP und diabetischen Verwandten von den Kindern, die keine Autoantikörper entwickelten (Tabelle 6).

4. Ergebnisse

Tabelle 6: Verteilung von Geschlecht, Geburtsmodus, IFIH-1 rs2111485 SNP und diabetischen Verwandten zwischen Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

	Gesamtanzahl	Autoantikörper positive Kinder	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert (Chi-Quadrat-Test)
Gesamtanzahl	149	26	123	
Geschlecht	149			0,83
Mädchen	83	14	69	
Jungen	66	12	54	
IFIH-1 rs2111485 SNP	125			0,41
Niedrigrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GA, AA)	74	16	58	
Hochrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GG)	51	8	43	
Geburtsmodus	148			0,36
natürliche Geburt	89	13	76	
Kaiserschnittgeburt	59	12	47	
Verwandter mit T1D	149			0,75
Mutter mit T1D	76	14	62	
Anderer erstgradiger Verwandter mit T1D	73	12	61	

Auftreten von Infektionen bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

Autoantikörper positive Kinder hatten signifikant mehr Infektionserkrankungen jeder Art, Gastrointestinale Infektionen und Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges im gesamten Zeitraum der Datenerfassung, im gesamten Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate (Ausnahme: Infektionserkrankungen jeder Art), im ersten Lebensjahr und in den ersten (Ausnahme: Gastrointestinale Infektionen) und zweiten 6 Lebensmonaten als Autoantikörper negative Kinder (Tabelle 7). Dabei wiesen alle Autoantikörper positiven Kinder mindestens 2 Infektionen im ersten Lebensjahr auf. Darunter war, mit Ausnahme eines Kindes, mindestens eine Infektionen aus der Gruppe der Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges. Bei den Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen und Sonstige Infektionen bestanden keine signifikanten Unterschiede, allerdings hatten Kinder, die Inselautoimmunität entwickelt hatten, tendenziell mehr solcher Infektionen als Autoantikörper negative Kinder (Tabelle 7).

4. Ergebnisse

Tabelle 7: Anzahl der Infektionen bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern in den ersten 3 Lebensjahren

Anzahl der Infektionen pro 100 erfasste Tage	Infektionserkrankungen jeder Art			Gastrointestinale Infektionen			Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges			Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Sonstige Infektionen		
	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	2,2 (1,3) (n=26)	1,7 (1,5) (n=123)	0,02	0,4 (0,4) (n=26)	0,1 (0,3) (n=123)	0,01	1,6 (0,9) (n=26)	1,3 (1,1) (n=123)	0,02	0,2 (0,4) (n=26)	0,1 (0,3) (n=123)	0,48	0,1 (0,2) (n=26)	0,0 (0,2) (n=123)	0,24
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	2,8 (1,9) (n=26)	2,3 (2,3) (n=116)	0,10	0,4 (0,7) (n=26)	0,1 (0,4) (n=116)	0,03	2,3 (1,7) (n=26)	1,7 (1,7) (n=116)	0,05	0,2 (0,5) (n=26)	0,1 (0,5) (n=116)	0,51	0,1 (0,3) (n=26)	0,0 (0,2) (n=116)	0,12
erstes Lebensjahr	1,9 (1,4) (n=26)	1,4 (1,1) (n=123)	<0,01	0,3 (0,5) (n=26)	0,0 (0,3) (n=123)	<0,01	1,7 (1,2) (n=26)	1,0 (0,9) (n=123)	<0,01	0,7 (0,8) (n=26)	0,5 (0,5) (n=123)	0,08	0,0 (0,3) (n=26)	0,0 (0,0) (n=123)	0,77
erste 6 Lebensmonate	1,2 (1,1) (n=26)	1,1 (0,9) (n=122)	0,02	0,0 (0,5) (n=26)	0,0 (0,0) (n=122)	0,11	1,1 (1,1) (n=26)	0,6 (1,1) (n=122)	0,03	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=122)	0,45	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=122)	0,68
zweite 6 Lebensmonate	2,9 (3,3) (n=26)	2,1 (2,2) (n=112)	0,02	0,0 (0,6) (n=26)	0,0 (0,0) (n=112)	0,03	2,3 (2,0) (n=26)	1,6 (1,8) (n=112)	<0,01	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,5) (n=112)	0,68	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=112)	0,49
zweites Lebensjahr	2,7 (1,9) (n=22)	2,4 (3,1) (n=95)	0,44	0,3 (0,7) (n=22)	0,0 (0,5) (n=95)	0,52	1,8 (1,7) (n=22)	1,6 (2,0) (n=95)	0,61	0,1 (0,5) (n=22)	0,0 (0,4) (n=95)	0,54	0,0 (0,3) (n=22)	0,0 (0,3) (n=95)	0,16
drittes Lebensjahr	2,4 (9,2) (n=15)	2,0 (3,0) (n=69)	0,87	0,3 (0,5) (n=15)	0,0 (0,3) (n=69)	0,26	1,4 (1,6) (n=15)	1,7 (1,9) (n=69)	0,33	0,0 (0,3) (n=15)	0,0 (0,3) (n=69)	0,60	0,0 (0,0) (n=15)	0,0 (0,0) (n=69)	0,79

4. Ergebnisse

Um die Ergebnisse aus Tabelle 7 bei Berücksichtigung potentiellen Confoundings zu bestätigen, wurde mittels Cox Regression die Hazard Ratio für Serokonversion zu Inselautoantikörpern anhand der Anzahl der Infektionen in den ersten und zweiten 6 Lebensmonaten berechnet. In beiden Zeiträumen war die Anzahl an Infektionserkrankungen jeder Art und der Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Inselautoimmunität assoziiert. Für Gastrointestinale Infektionen und die zusammengefassten Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen und Sonstigen Infektionen ergaben sich keine Assoziationen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Hazard Ratio (95% CI) für Serokonversion zu Inselautoantikörpern bei Kindern der BABYDIÄT-Studie anhand der Anzahl an Infektionen und Fieberereignissen in den ersten und zweiten 6 Lebensmonaten

Anzahl der Infektionen pro 100 erfasste Tage HR (95% CI) (n=148)	erste 6 Lebensmonate	zweite 6 Lebensmonate
Infektionserkrankungen jeder Art	1,68 (1,04 – 2,72)	1,25 (1,06 – 1,47)
Gastrointestinale Infektionen	1,29 (0,48 – 3,46)	1,37 (0,90 – 2,09)
Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges	2,72 (1,32 – 3,91)	1,32 (1,08 – 1,61)
Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen und Sonstige Infektionen	0,41 (0,12 – 1,47)	1,07 (0,75 – 1,52)

Um kurzfristige Effekte von Infektionen auf die Wahrscheinlichkeit, Inselautoimmunität zu entwickeln, abzuschätzen, wurde die HR ebenfalls anhand der Infektionen der letzten 6 Monate vor Serokonversion berechnet. Die Anzahl an Infektionserkrankungen jeder Art und Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges in den letzten 6 Monaten vor Serokonversion war mit einer signifikanten Erhöhung der HR assoziiert, bei Gastrointestinalen Infekten und den zusammengefassten Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen und Sonstigen Infektionen zeigte sich keine Risikoerhöhung. Alle Inselautoantikörper positiven Kinder hatten in den 6 Monaten vor Serokonversion mindestens eine Infektion. Dabei handelte es sich mit Ausnahme zweier Fälle immer um Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges (Tabelle 9).

4. Ergebnisse

Tabelle 9: Hazard Ratio (95% CI) für Serokonversion zu Inselautoantikörpern bei Kindern der BABYDIÄT-Studie anhand der Anzahl an Infektionen in den letzten 6 Monaten vor Serokonversion

Anzahl der Infektionen pro 100 erfasste Tage HR (95% CI) (n=148)	letzte 6 Monate vor Serokonversion
Infektionserkrankungen jeder Art	1,17 (1,03 – 1,32)
Gastrointestinale Infektionen	0,98 (0,53 – 1,81)
Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges	1,42 (1,12 – 1,80)
Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen und Sonstige Infektionen	0,94 (0,68 – 1,30)

Um zu untersuchen, ob diese Ergebnisse auch konsistent für die Erkrankungsdauer wären, wurden die Erkrankungstage zwischen Autoantikörper positiven und negativen Kindern verglichen. Autoantikörper positive Kinder hatten signifikant mehr Erkrankungstage mit Infektionserkrankungen jeder Art, Gastrointestinalen Infektionen und Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges jeweils im ersten Lebensjahr (Anhang 5).

Da Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges im Studienkollektiv die weitaus größte Infektionsgruppe (Abbildung 4) mit den meisten unterschiedlichen ICD-10 Diagnosen (Anhang 2) darstellte, wurde diese Infektionsgruppe noch einmal gegliedert nach Untergruppen und einzelnen Infektionserkrankungen bzw. ICD-10 Diagnosen zwischen Kindern mit und ohne Inselautoantikörpern verglichen.

Verglichen wurde die Anzahl an Infektionen der jeweiligen Untergruppe (Infektionen der oberen Atemwege, Infektionen der unteren Atemwege, Infektionen des HNO-Bereichs, Infektionen des Auges und seiner Anhangsgebilde (Anhang 2)) im gesamten Zeitraum der Datenerfassung pro 100 erfasste Tage. Kinder mit Inselautoimmunität hatten dabei signifikant mehr Infektionen der oberen Atemwege. Bei Infektionen des Auges und seiner Anhangsgebilde wiesen sie tendenziell mehr Infekte auf (Tabelle 10).

4. Ergebnisse

Tabelle 10: Anzahl der Infektionen der Untergruppen der Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern in den ersten 3 Lebensjahren

Anzahl der Infektionen pro 100 erfasste Tage Median (IQR)	Autoantikörper positive Kinder (n=26)	Autoantikörper negative Kinder (n=123)	p-Wert
Infektionen der oberen Atemwege 76,8%	1,3 (1,1)	1,0 (1,0)	0,01
Infektionen der unteren Atemwege 8,8%	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	0,94
Infektionen des HNO-Bereichs 8,5%	0,0 (0,2)	0,0 (0,3)	0,51
Infektionen des Auges und seiner Anhangsgebilde 5,9%	0,1 (0,2)	0,0 (0,1)	0,07

Das Auftreten von Infektionen der oberen Atemwege stellte zudem in den ersten (HR 2,02; 95% CI 1,10 – 3,72) und zweiten 6 Lebensmonaten (HR 1,41; 95% CI 1,09 – 1,82) und in den letzten 6 Monaten vor Serokonversion (HR 1,57; 95% CI 1,26 – 1,95) einen Risikofaktor für das Auftreten von Inselautoimmunität dar.

Zudem wurde die Anzahl der einzelnen Infektionserkrankungen bzw. ICD-10 Diagnosen, die der Gruppe der Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges zugeordnet waren, verglichen. Die Inselautoantikörper positiven Kinder hatten signifikant (p -Wert $<0,01$) mehr akute Rhinopharyngitiden (Erkältungsschnupfen; ICD-10 Code J00) als Inselautoantikörper negative Kinder (Anhang 6). Akute Rhinopharyngitis zählt zu den Infektionen der oberen Atemwege und machte davon mit 47% den größten Anteil aus (Abbildung 5). Die Vergleiche der anderen Infektionserkrankungen waren nicht signifikant oder konnten nicht durchgeführt werden, da sie entweder nur bei den Inselautoantikörper positiven oder negativen Kindern aufgetreten waren (Anhang 6).

Auftreten von Fieber bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

Aufgrund des potentiellen Einflusses von Fieber auf den Autoimmunprozess und seine Funktion als Indikator schwerer Infektionen, wurde die Anzahl der Fieberereignisse (Anhang 7) und die Fieberdauer (Anhang 8) pro 100 erfasste Tage für Gesamtfieber (alle Fieberereignisse), Fieber im Zusammenhang mit Infektionserkrankungen jeder Art, im Zusammenhang mit jeweils den verschiedenen Infektionsgruppen und im Zusammenhang mit nicht infektiösen Erkrankungen zwischen Kindern mit und ohne Inselautoantikörpern verglichen.

Autoantikörper positive Kinder wiesen signifikant mehr Gesamtfieberereignisse im gesamten Zeitraum der Datenerfassung, mit und ohne die ersten 6 Lebensmonate, und im ersten und zweiten Lebensjahr auf. In den anderen Auswertungszeiträumen hatten sie tendenziell mehr Gesamtfieberereignisse. Bei Fieber im Zusammenhang mit Infektionserkrankungen jeder Art hatten Autoantikörper positive Kinder signifikant mehr Fieberereignisse im gesamten Zeitraum der Datenerfassung, mit und ohne die ersten 6 Lebensmonate.

Bei Betrachtung der Fieberereignisse im Zusammenhang mit Infektionen der vier verschiedenen Infektionsgruppen, zeigte sich, dass Autoantikörper positive Kinder signifikant mehr Fieberereignisse mit Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges und Sonstige Infektionen hatten. Bei Fieberereignissen mit Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges lagen signifikante Werte für den gesamten Zeitraum der Datenerfassung und den gesamten Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate vor, bei Fieber mit Sonstigen Infektionen für den gesamten Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate und das zweite Lebensjahr. Bei Fieber im Zusammenhang mit Gastrointestinalen Infektionen und Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse oder Tendenzen. Bei Fieberereignissen im Zusammenhang mit nicht infektiös bedingten Erkrankungen hatten Autoantikörper positive Kinder signifikant mehr Fieberereignisse im gesamten Zeitraum der Datenerfassung, im gesamten Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate und im zweiten Lebensjahr (Anhang 7).

Aufgrund der signifikanten Ergebnisse der gesamten Fieberereignisse im ersten Lebensjahr wurde zusätzlich mittels Cox Regression die Hazard Ratio für Serokonversion zu Inselautoantikörpern anhand der Anzahl der Gesamtfieberereignisse berechnet. Fieber war dabei im ersten (HR 1,81; 95% CI 0,77 – 4,26) und zweiten halben Lebensjahr (HR 1,50; 95% CI 0,99 – 2,28) nicht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Inselautoimmunität assoziiert, wohl aber in den letzten 6 Monaten vor Serokonversion (HR 1,15; 95% CI 1,07 – 1,23).

Die Ergebnisse sollten für die Fieberdauer, das heißt, für die Anzahl an Fiebertagen pro 100 erfasste Tage, bestätigt werden (Anhang 8). Beim Vergleich der Gesamtfiebertage und Fiebertagen im Zusammenhang mit allen Infektionserkrankungen ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse, allerdings hatten Autoantikörper positive Kinder in allen Auswertungszeiträumen tendenziell mehr Fiebertage als Autoantikörper negative Kinder, mit Ausnahme der Fiebertage mit allen Infektionserkrankungen im dritten Lebensjahr. Bei Auswertung der Fiebertage mit zeitlicher Überschneidung zu Infektionen der vier verschiedenen Infektionsgruppen, hatten Autoantikörper positive Kinder signifikant mehr Fiebertage mit Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges in den ersten 6 Lebensmonaten. Sie hatten ebenfalls signifikant mehr Fiebertage mit Sonstigen Infektionen und nicht infektiös bedingten

Erkrankungen im gesamten Zeitraum der Datenerfassung, mit und ohne die ersten 6 Lebensmonate, und im zweiten Lebensjahr. Bei Fiebertagen im Zusammenhang mit Gastrointestinalen Infektionen und Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse oder Tendenzen (Anhang 8).

Auftreten von fieberhaften und nicht fieberhaften Infektionen bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

Da Fieber durch Immunstimulation den Einfluss von Infektionen auf das Auftreten von Autoimmunität sowohl positiv, als auch negativ modulieren könnte, wurde die Anzahl von Infektionen gesondert nach ihrem zeitgleichen Auftreten mit oder ohne Fieber zwischen Autoantikörper positiven und negativen Kindern verglichen.

Der Vergleich der Anzahl nicht fieberhafter Infektionen pro 100 erfassten Tagen zwischen Autoantikörper positiven und negativen Kindern (Anhang 9) ergab, dass Kinder mit Inselautoantikörpern signifikant mehr Gastrointestinale Infektionen ohne Fieber im gesamten Zeitraum der Datenerfassung, in den zweiten 6 Lebensmonaten und im ersten Lebensjahr hatten. Autoantikörper positive Kinder zeigten darüber hinaus signifikant mehr Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges ohne Fieber im ersten Lebensjahr und in den zweiten 6 Lebensmonaten. Bei nicht fieberhaften Infektionserkrankungen jeder Art hatten Autoantikörper positive Kinder im ersten Lebensjahr signifikant mehr Infekte, in den anderen Auswertungszeiträumen tendenziell mehr Infekte. Bei Infektionen ohne Fieber der Gruppen Infektionen mit Läsionen der Haut und Schleimhäute und Sonstige Infektionen bestanden keine signifikanten Ergebnisse oder Tendenzen.

Die Auswertung der Anzahl der fieberhaften Infektionen pro 100 erfasste Tage (Anhang 10) zeigt, dass Kinder mit Inselautoantikörpern signifikant mehr fieberhafte Infektionserkrankungen jeder Art und Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges mit Fieber im gesamten Zeitraum der Datenerfassung, mit und ohne die erste 6 Lebensmonate, hatten. Autoantikörper positive Kinder hatten ebenfalls signifikant mehr Sonstige Infektionen mit Fieber im gesamten Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate und im zweiten Lebensjahr. Bei den Infektionsgruppen Gastrointestinale Infekte und Infektionen mit Läsionen der Haut und Schleimhäute zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse oder klare Tendenzen.

Auftreten von Infektionen und Fieber vor und nach Serokonversion bei Inselautoantikörper positiven Kindern

Um zu untersuchen, ob die ausgewerteten Infektionen tendenziell vor oder nach Serokonversion auftraten oder ob hier ein Bias bzgl. der Datenerfassung vorlag, wurde bei den 10 Autoantikörper positiven Kindern mit krankengeschichtlichen Daten vor und nach dem Zeitpunkt der Serokonversion, die Anzahl von Infektionen und Fieber vor und nach Serokonversion miteinander verglichen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Anzahl von Infektionen und Fieber vor und nach Serokonversion bei Inselautoantikörper positiven Kindern

Median (IQR) (Fallzahl)	vor Serokonversion	nach Serokonversion	p-Wert
Anzahl der erfassten Tage (n=10)	331,0 (413,0)	206,5 (321,0)	0,28
Anzahl aller Infektionsereignisse pro 100 erfasste Tage (n=10)	1,6 (1,4)	2,4 (1,6)	0,19
Anzahl aller Tage mit Infektionen pro 100 erfasste Tage (n=9)	17,0 (11,1)	40,3 (38,1)	0,04
Anzahl aller Fieberereignisse pro 100 erfasste Tage (n=10)	0,9 (1,2)	1,2 (0,9)	0,04
Anzahl aller Fiebertage pro 100 erfasste Tage (n=9)	2,4 (2,1)	2,8 (2,1)	0,04

Nach Serokonversion zu Inselautoantikörpern zeigten die Kinder signifikant mehr Erkrankungstage, Fieberereignisse und Fiebertage und tendenziell mehr Infektionsereignisse als davor. Die Anzahl der erfassten Tage unterschied sich nicht signifikant, jedoch wurden nach Serokonversion weniger Tage dokumentiert.

Aufgrund dieser Ergebnisse ergab sich die Notwendigkeit, ein Matching durchzuführen, um einen möglichen Bias in der Datenerfassung auszuschließen und nur die für das Einwirken von diabetogenen Infektionen und Fieber relevanten Zeiträume vor Serokonversion zu betrachten.

Matching von Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

Um zusätzlich den direkten Einfluss von Infektionen und Fieber auf das Auftreten von Inselautoimmunität gemäß der „fertile field“ und der „short term impact“ Hypothese

nachzuweisen, wurden die 16 Kinder, die innerhalb der Studienteilnahme serokonvertierten, mit je zwei Autoantikörper negativen Kontrollen gematcht und im Hinblick auf Infektionen und Fieber, die zeitlich vor der Serokonversion auftraten, verglichen.

Bei Betrachtung der Anzahl der Infektionen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, mit Ausnahme signifikant häufigerer Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen bei den Kontrollen von Geburt bis zur Serokonversion. Sonst ergaben sich keine klaren Tendenzen (Anhang 11). Beim Vergleich der Anzahl der Erkrankungstage zeigte sich ein identisches Ergebnis (Anhang 12).

Die Anzahl der Infektionen wurde noch einmal getrennt nach zeitgleichem Auftreten mit oder ohne Fieber betrachtet. Für nicht fieberhafte Infektionen ergaben sich in keinem Auswertungszeitraum und keiner Infektionsgruppe signifikante Ergebnisse (Anhang 13). Bei der Auswertung zu fieberhaften Infektionen hatten die Kontrollen signifikant mehr fieberhafte Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen im Zeitraum von der Geburt bis zur Serokonversion. Die Fälle hatten tendenziell mehr Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges mit Fieber. Es gab keine klaren Tendenzen für die anderen Infektionsgruppen (Anhang 14).

Der Einfluss von Fieber in der Zeit vor Entwicklung von Inselautoantikörpern wurde anhand der Anzahl der Fieberereignisse und Fiebertage untersucht. Die Kontrollen hatten signifikant mehr Fieberereignisse im Zusammenhang mit Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen von Geburt bis zur Serokonversion. Keine klaren Tendenzen gab es für Fieberereignisse im Zusammenhang mit nicht infektiionsbedingten Erkrankungen, mit Gastrointestinalen Infektionen und Infektionserkrankungen jeder Art, des Weiteren für die gesamten Fieberereignisse. Die Fälle hatten tendenziell mehr Fieberereignisse mit Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges und Sonstige Infektionen (Anhang 15).

Bei Betrachtung der Fiebertage zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen. Die Fälle hatten tendenziell mehr Fiebertage mit Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges und Gesamtfiebertage. Keine eindeutigen Tendenzen bestanden bei den anderen Vergleichen (Anhang 16).

Auftreten von Infektionen bei im ersten Lebensjahr serokonvertierten Kindern

Im Hinblick auf das „short term impact“ Modell und die Hygiene Hypothese sollte bei schon im ersten Lebensjahr zu Inselautoantikörpern serokonvertierten Kindern untersucht werden, ob bei diesen im Vergleich zu später oder nicht serokonvertierten Kindern, Unterschiede im Auftreten

von Fieber und Infektionen im ersten Lebensjahr bzw. einem definierten Zeitintervall nachzuweisen sind.

Beim Vergleich der Anzahl der Infektionen, ebenfalls getrennt nach fieberhaften und nicht fieberhaften, zwischen den im ersten Lebensjahr (n=6) und später im Leben (n=20) serokonvertierten Kindern, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede oder Tendenzen (Anhang 17, 18, 19).

Beim Vergleich zwischen den im ersten Lebensjahr serokonvertierten und Autoantikörper negativen Kindern (n=123) (Anhang 17, 18, 19), wiesen die im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder signifikant mehr Gastrointestinale Infekte zwischen dem 9. und 12. Lebensmonat, signifikant mehr Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges im ersten Lebensjahr, in den zweiten 6 Lebensmonaten und zwischen dem 6. und 8. Lebensmonat und signifikant mehr Sonstige Infektionen in den zweiten 6 Lebensmonaten und zwischen dem 9. und 12. Lebensmonat als Autoantikörper negative Kinder auf. In den anderen Auswertungszeiträumen (siehe 3.4. Statistik) hatten früh serokonvertierte Kinder tendenziell mehr Infektionen der genannten Infektionsgruppen. Bei Infektionserkrankungen jeder Art und Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen bestanden keine signifikanten Ergebnisse (Anhang 17).

Bei Auswertung der Anzahl der Infektionen ohne Fieber pro 100 erfasste Tage ergaben sich für keinen Auswertungszeitraum und keine Infektionsgruppe signifikante Ergebnisse oder Tendenzen zwischen den im ersten Lebensjahr und den nicht serokonvertierten Kindern. Eine Ausnahme bildeten die signifikant häufigeren nicht fieberhaften Sonstigen Infektionen zwischen dem 6. und 8. Lebensmonat bei den im ersten Lebensjahr serokonvertierten Kindern (Anhang 18).

Beim Vergleich der Anzahl der Infektionen mit Fieber (Anhang 19) hatten Kinder, die im ersten Lebensjahr Inseleautoantikörper entwickelt hatten, signifikant mehr fieberhafte Infektionserkrankungen jeglicher Art im ersten Lebensjahr und in den zweiten 6 Lebensmonaten, in den anderen Auswertungszeiträumen tendenziell mehr. Sie zeigten auch signifikant häufigere fieberhafte Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges im ersten Lebensjahr, in den ersten und zweiten 6 Lebensmonaten und in den ersten 3 Lebensmonaten und signifikant mehr Sonstige Infektionen mit Fieber im ersten Lebensjahr, in den zweiten 6 Lebensmonaten und zwischen dem 9. und 12. Lebensmonat. Bei Gastrointestinalen Infekten und Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen mit Fieber bestanden keine signifikanten Ergebnisse oder Tendenzen.

4.3. Auftreten von Infektionen und Fieber in Abhängigkeit vom Geschlecht, Geburtsmodus und IFIH-1 rs2111485 SNP in der BABYDIÄT-Studie

Um ein mögliches Confounding über Beeinflussung der Erkrankungshäufigkeit zu untersuchen, wurden die Auswertungen von Infektionen und Fieber ebenfalls getrennt nach Geschlecht, Geburtsmodus und IFIH-1 rs2111485 SNP durchgeführt.

Auftreten von Infektionen und Fieber in Abhängigkeit vom Geschlecht

Beim Vergleich der Anzahl der Infektionen zeigten Mädchen signifikant häufigere Infektionserkrankungen jeder Art und Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges im gesamten Zeitraum der Datenerfassung, im zweiten und dritten Lebensjahr und signifikant häufigere Gastrointestinale Infektionen im gesamten Zeitraum der Datenerfassung, mit und ohne die ersten 6 Lebensmonate, und im zweiten Lebensjahr. In den anderen Auswertungszeiträumen der drei genannten Infektionsgruppen hatten Mädchen tendenziell mehr Infekte als Jungen (Anhang 20).

Bezogen auf Fieberereignisse (Anhang 21), wiesen Mädchen tendenziell mehr Fieberereignisse insgesamt auf. Sie hatten des Weiteren signifikant mehr Fieberereignisse ohne begleitende Infektion im gesamten Zeitraum der Datenerfassung, im ersten Lebensjahr und in den ersten 6 Lebensmonaten, signifikant mehr Fieberereignisse im Zusammenhang mit Gastrointestinalen Infektionen im gesamten Zeitraum der Datenerfassung und im gesamten Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate und signifikant mehr Fieberereignisse im Zusammenhang mit Sonstigen Infektionen im ersten Lebensjahr und in den zweiten 6 Lebensmonaten. Bei Fieberereignissen im Zusammenhang mit Infektionserkrankungen jeder Art, Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges und Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen zeigten sich keine Tendenzen.

Auftreten von Infektionen und Fieber in Abhängigkeit vom Geburtsmodus und IFIH-1 rs2111485 SNP

Das Auftreten von Infektionen und Fieber in der BABYDIÄT-Studie wurde aufgrund des bekannten Einflusses der verschiedenen IFIH-1 SNPs und des Geburtsweges auf die Immunität und möglichen Confoundings zu der Assoziation von Infektionen und Inselautoimmunität über Beeinflussung der

4. Ergebnisse

Infektionshäufigkeit zwischen Kindern mit Hochrisiko und Niedrigrisiko rs2111485 SNP bzw. auf natürlichem Weg und per Kaiserschnitt geborenen Kindern verglichen.

Der Vergleich der Anzahl der Infektionen ergab keine signifikanten Ergebnisse oder Tendenzen bei den beiden Vergleichsgruppen (Anhang 22, 23).

Die Auswertung nach der Anzahl der Fieberereignisse ergab bei den Kindern mit Hochrisiko und Niedrigrisiko IFIH-1 rs2111485 SNPs keine Unterschiede (Anhang 24). Bezogen auf den Geburtsmodus hatten per Kaiserschnitt geborene Kinder signifikant mehr Fieberereignisse im Zusammenhang mit Gastrointestinalen Infektionen in den ersten 6 Lebensmonaten. Sonst ergab der Vergleich von natürlich und Kaiserschnitt geborenen Kindern in Bezug auf Fieber keine Unterschiede (Anhang 25).

5. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde gezeigt, dass im ersten Lebensjahr aufgetretene Infektionen, insbesondere des Gastrointestinal- und des oberen Respirationstrakts, an der Entstehung von Inselautoimmunität bei Kindern mit genetischer und familiärer Prädisposition beteiligt sein könnten. Im Vergleich zu Inselautoantikörper negativen Kindern wiesen später serokonvertierte Kinder signifikant mehr Infektionen im ersten Lebensjahr auf. Eine erhöhte Infektionsrate im ersten Lebensjahr und im halben Jahr vor dem Ereignis, war mit einer Risikoerhöhung für eine spätere Serokonversion zu Inselautoantikörpern assoziiert.

Inselautoantikörper positive Kinder wiesen zudem signifikant mehr Fieberereignisse in der frühen Kindheit auf, die mit einer kurzfristigen Risikoerhöhung für das Auftreten von Inselautoantikörpern assoziiert waren. Fieberhafte und nicht fieberhafte Infektionen waren gleichermaßen bei Inselautoantikörper positiven Kindern signifikant erhöht.

Allgemein ließ sich kein Unterschied in Häufigkeit und Muster der frühkindlichen Erkrankungen zwischen den Kindern des Hochrisikokollektivs und der Normalbevölkerung nachweisen.

Die Hauptergebnisse blieben auch unter Berücksichtigung der möglichen Confounder Geschlecht, Geburtsmodus und IFIH-1 rs2111485 SNP Risikovarianten mittels Cox Regression stabil.

5.1. Datenerfassung in der BABYDIÄT-Studie

Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit

Eine besondere Stärke des Studiendesigns lag im täglichen Ausfüllen von Wochenprotokollen (Anhang 1) durch die Eltern. Die Datenerfassung in der BABYDIÄT-Studie war dadurch kontinuierlich und idealerweise lückenlos. Im Gegensatz zu anderen Studien, die nur in bestimmten Abständen retrospektiv die Krankengeschichte des Kindes abfragten, wurde verhindert, dass manche Krankheitsereignisse von den Eltern vergessen und so nicht mehr berichtet wurden. Darüber hinaus konnten in der BABYDIÄT-Studie genaue Aussagen über den Beginn und die Dauer von Erkrankungen und Fieber gemacht und die genaue Anzahl an erfassten Tagen pro Kind berechnet werden. Somit konnten die Auswertungen ohne Gefahr einer systematischen Verzerrung in der Datenerfassung durch die Eltern durchgeführt werden.

Zusätzlich erfolgte die Messung der Inselautoantikörper, einschließlich ZnT8A, in kurzen Abständen, wodurch die Zeitpunkte der Serokonversion relativ genau bestimmt werden konnten.

Durch dieses Studiendesign repräsentiert die BABYDIÄT-Studie die tatsächlichen Verhältnisse von Erkrankungen und Inselautoimmunität im Kleinkindesalter besser als andere Studien.

Das prospektive Studiendesign stellte eine weitere Stärke dar. Im Vergleich zu Fall-Kontroll-Studien können auch Aussagen über potentiell kausale Zusammenhänge getroffen werden. Zudem konnte der Autoimmunstatus die Datenerfassung vor Serokonversion nicht systematisch verzerren, da die Eltern nicht wussten, ob ihr Kind Inselautoantikörpern entwickeln würde.

Diese Stärken der Datenerhebung spiegelten sich in dem Umstand wider, dass sich die Anzahl an erfassten Tagen zwischen den Vergleichsgruppen in keinem Auswertungszeitraum unterschied oder nicht mit dem Merkmal assoziiert sein konnte (Tabelle 4).

Die zeitliche Belastung der Eltern, die mit dem täglichen Führen der Wochenprotokolle einherging, stellte allerdings auch eine Schwäche der Studie dar. Die Abnahme der Anzahl an erfassten Tagen vom ersten bis zum dritten Lebensjahr (Tabelle 3) und die geringen Anzahl an Kindern, die den Endpunkt der Erfassung der Krankengeschichte am dritten Geburtstag erreichten (Tabelle 3), macht deutlich, dass die Eltern im Verlauf der Studienteilnahme immer weniger protokollierten. Es ist wahrscheinlich, dass im zweiten und dritten Lebensjahr nicht mehr alle Krankheiten aufgeschrieben wurden und hier ein Bias bzgl. der Datenerfassung auftrat. Das erste Lebensjahr bildet die tatsächlichen Verhältnisse am besten ab, da hier die Datenerfassung am vollständigsten, die Fallzahl am höchsten (Tabelle 3) und folglich ein potentieller Bias am geringsten war.

Die Datenerfassung innerhalb der ersten 3 Lebensmonate muss jedoch kritisch bewertet werden, da dieser Zeitraum retrospektiv durch einen Dreimonatsfragebogen und nicht durch tägliche Protokolle abgedeckt wurde. Der Dreimonatsfragebogen lag bei allen Kindern vor, was zu einer hohen Zahl an erfassten Tagen innerhalb der ersten 3 Lebensmonate führte, obwohl anzunehmen ist, dass nicht alle Erkrankungen der ersten 3 Monate retrospektiv von den Eltern angegeben wurden.

Die Schwächen der Studie zeigen sich darin, dass nach Serokonversion im Schnitt weniger Tage dokumentiert wurden, obwohl sich die Anzahl an erfassten Tagen vor und nach Serokonversion nicht signifikant unterschied. Das lag einerseits an der allgemeinen Abnahme an erfassten Tagen im Verlauf der Studie (Tabelle 3), andererseits auch an dem Umstand, dass manche Eltern das Ausfüllen der Protokolle bzw. die Studienteilnahme beendeten, wenn das Primärziel, die Prävention von Inselautoimmunität, nicht erreicht worden war und ihr Kind Inselautoantikörper entwickelt hatte. Das könnte zu einem Bias bzgl. der Datenerfassung nach Serokonversion geführt haben, der durch Durchführung des Matchings vermieden werden sollte.

Einige Eltern führten auch nur dann Protokolle, wenn das Kind tatsächlich krank war, um den Zeitaufwand gering zu halten. Das könnte zu einer Verzerrung dahingehend führen, dass bei

wenig protokollierten Tagen überdurchschnittlich viele Erkrankungstage erfasst waren. Ein potentiell aufgetretener Bias wurde in dieser Arbeit gering gehalten, indem trotz potentiell täglicher Protokollierung, nur mit Quotienten auf Grundlage der tatsächlich erfassten Tage gerechnet wurde.

Obwohl die tägliche Erfassung der Krankengeschichte eine entscheidende Stärke der Studie darstellte, war die Erfassung von Infektionen darin limitiert, dass die Eltern und kein ausgebildeter Mediziner die Diagnosen stellten. Somit kann es zur Fehlbewertung von Symptomen gekommen sein.

Ebenso konnte anhand der Protokolle nicht zwischen viralen, bakteriellen und sonstigen Erregern unterschieden werden, da keine genaue körperliche oder Labordiagnostik durchgeführt wurde. Da viele, gerade virale Infektionen, inapparent verlaufen, können sie einer Erfassung entgangen sein, obwohl sie durchaus Einfluss auf die Immunregulation gehabt haben könnten.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde nur der Einfluss von Infektionen und Fieber auf die Entstehung von Inselautoimmunität, nicht auf die Progression zu manifestem Typ 1 Diabetes untersucht. Es existieren allerdings Quellen, die davon ausgehen, dass Umweltfaktoren, wie Infektionen, auch Einfluss auf die Progression zu manifestem Diabetes nach Auftreten von Inselautoantikörpern haben (Dahlquist, 1997).

Des Weiteren könnte die Korrelation zwischen Inselautoimmunität und Infektionen bzw. Fieber durch weitere interferierende Faktoren wie zum Beispiel Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit, kindliches Wachstum, Ernährung und Impfungen moduliert worden sein. Ein Zusammenspiel verschiedener exogener Pathogenesefaktoren wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht.

In dieser Arbeit sollte die Korrelation von Infektionen, Fieber und Inselautoimmunität bei den Kindern der BABYDIÄT-Studie aufgezeigt werden. Das verwendete Hochrisikokollektiv war aufgrund des Vorliegens von Hochrisikogenen und erstgradigen Typ 1 diabetischen Verwandten sehr speziell, sodass eine Übertragung der Ergebnisse auf die Normalbevölkerung oder andere Studienkollektive nur mit Vorbehalten möglich scheint.

Trotz Untersuchung an einem Hochrisikokollektiv waren die Fallzahlen, auch bezüglich des Auftretens von Inselautoimmunität, gering, wodurch es zu Einschränkungen in der statistischen Power kam. Bei den stark limitierenden Einschlusskriterien, geringen Inzidenzraten von Typ 1 Diabetes im Vergleich zu anderen Erkrankungen, dem intensiven Follow-up, häufigen Probenentnahmen und täglichen Protokollen war es allerdings schwer möglich, eine höhere Fallzahl zu erreichen.

Positiv bzgl. eines möglichen Confoundings war zu werten, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der nominalen Merkmale Geschlecht, Geburtsmodus und IFIH-1 rs2111485 SNP zwischen Autoantikörper positiven und negativen Kindern gab (Tabelle 6).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden viele statistische Tests durchgeführt, wodurch es zu einzelnen fehlerhaft bewerteten Ergebnissen aufgrund von multiplem Testen gekommen sein kann. Deshalb wurde im Rahmen der Arbeit nicht auf jedes isolierte Einzelergebnis eingegangen, sondern eher auf allgemeine Muster geachtet. Dennoch sollte eine Bestätigung der Ergebnisse dieser Arbeit durch andere Studien und statistische Maßnahmen vorgenommen werden.

Auftreten von Infektionen und Fieber bei Kindern der BABYDIÄT-Studie

Die Inzidenzraten und die Verteilung der Infektionserkrankungen und Fieber in der BABYDIÄT-Studie sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien (Koch et al., 2002; Gruber et al., 2008; Snell-Bergeon et al., 2012) und mit der Normalbevölkerung. Abweichungen lassen sich möglicherweise durch regionale Unterschiede in den Erkrankungsraten, unterschiedliche Beobachtungszeiträume und die ausschließliche Verwendung von erfassten Tagen zur Berechnung der Inzidenzen in dieser Arbeit erklären.

Es fällt auf, dass die Inzidenzraten von Infektionen und Fieber innerhalb der ersten 3 Lebensmonate sehr gering waren (Abbildung 6, 9). Die Ursache hierfür könnte ein Bias in der Erfassung dieses Zeitraums mittels Dreimonatsfragebogen, wie oben erwähnt, sein, oder passive maternale Protektion durch Stillen und übertragene immunaktive Moleküle reflektieren (Naserke et al., 2001; Derya et al., 2005). Innerhalb der ersten 9 Monate vervielfachten sich die Inzidenzraten der Infektionserkrankungen (Abbildung 6). Ursache hierfür könnte einerseits die bessere Datenerhebung mittels Wochenprotokollen und die hohen Studientreue und gewissenhafte Teilnahme der Eltern in der frühen Phase der Studienteilnahme (Tabelle 3), oder andererseits der Abfall der mütterlichen Protektion innerhalb des ersten Lebensjahres (Gold et al., 1997; Derya et al., 2005) und somit eine höhere Infektanfälligkeit sein.

Nicht fieberhafte Infekte waren häufiger als solche mit Fieber (Abbildung 7, 8). Die höhere Inzidenz von Sonstigen Infektionen mit Fieber erklärt sich daraus, dass Fieber ab einer Länge von mindestens 3 Tagen als eigenständige fieberhafte Einzelinfektion in diese Gruppe gezählt wurde (siehe 3.2. Datenerhebung – Fieber). Dass die Kurve der Inzidenzrate der Fieberereignisse und die der Infektionserkrankungen mit Fieber im Verlauf fast identisch sind (Abbildung 9), zeigt, dass in der BABYDIÄT-Studie ganz überwiegend Infektionen die Ursache für Fieber waren.

Pathogene Umweltfaktoren müssen dem Auftreten von Inselautoantikörpern zeitlich vorausgehen, um kausal an der Entstehung der Autoimmunprozesses beteiligt zu sein. Da in der BABYDIÄT-Studie keine Inselautoimmunität vor dem 6. Lebensmonat auftrat und die meisten Serokonversionen zwischen dem 7. und 24. Lebensmonat beobachtet wurden (Ziegler et al., 2012), ist das erste Lebensjahr wahrscheinlich die sensible Phase für das Einwirken exogener Noxen. Da der starke Anstieg der Anzahl von infektionsbedingten Neuerkrankungen dem Auftreten von Inselautoantikörpern zeitlich leicht versetzt vorausgeht, kommen Infektionen, einzeln oder kumulativ, als Auslöser des Autoimmunprozesses in Betracht.

5.2. Auftreten von Infektionen und Fieber bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern in der BABYDIÄT-Studie

Auftreten von Infektionen bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

Beim Vergleich der Anzahl der Infektionen zwischen Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern zeigte sich, dass Autoantikörper positive Kinder signifikant mehr Infekte im ersten Lebensjahr und im gesamten Zeitraum der Datenerfassung aufwiesen (Tabelle 7). Die Ergebnisse konnten auch nach Beachtung möglicher Confounder durch die Cox Regression für das erste Lebensjahr bestätigt werden (Tabelle 8). Somit ergibt sich ein starker Hinweis auf den Einfluss von Infektionserkrankungen im ersten Lebensjahr auf den Inselautoimmunprozess. Um eine Infektionserkrankung zu identifizieren bzw. einen Hinweis auf den möglichen diabetogenen Erreger zu bekommen, wurde die Betrachtung noch getrennt nach Infektionsgruppen durchgeführt.

Das signifikant häufigere Auftreten von Gastrointestinalen Infekten bei Autoantikörper positiven Kindern (Tabelle 7) könnte durch die bereits in anderen Studien belegte Diabetogenität von Rotaviren bedingt sein (siehe 2.4. Umweltfaktoren – Infektionen). Rotaviren sind Hauptauslöser von kindlichen Gastroenteritiden (Bishop et al., 1991) und damit höchstwahrscheinlich auch für einen Großteil der Gastrointestinalen Infektionen in der BABYDIÄT-Studien verantwortlich. Signifikante Ergebnisse bei Gastrointestinalen Infekten könnten auch durch die genügend hohe statistische Power bei einem Anteil von circa 14% an allen Infektionen (Abbildung 4) bedingt sein. Auch Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges traten bei Autoantikörper positiven Kindern signifikant häufiger im ersten Lebensjahr auf (Tabelle 7) und erhöhten dann die Wahrscheinlichkeit für das spätere Auftreten von Inselautoantikörpern (Tabelle 8). Damit könnten sie einen frühen Einfluss auf die Entstehung von Inselautoimmunität gehabt haben. Um das Erregerspektrum einzugrenzen, wurde die Gruppe nochmal in

Untergruppen und einzelne ICD-10 Diagnosen geteilt und ausgewertet. Hierbei zeigte sich, dass Infektionen der oberen Atemwege (Tabelle 10) und darunter die akute Rhinopharyngitis [Erkältungsschnupfen] (Anhang 6) signifikant häufiger waren und Infektionen der oberen Atemwege das Risiko für Inselautoimmunität im späteren Leben signifikant erhöhten (siehe 4.2. Auftreten von Infektionen und Fieber bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern in der BABYDIÄT-Studie – Auftreten von Infektionen bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern). Diese Ergebnisse deuten auf eine Rolle von Infektionen der oberen Atemwege, speziell der akuten Rhinopharyngitis, im ersten Jahr bei der Entstehung von Inselautoimmunität hin. Einerseits könnten die Ergebnisse dadurch bedingt sein, dass die akute Rhinopharyngitis allein 47% der Infektionen der oberen Atemwege und diese wiederum allein 77% (Abbildung 5) an den Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges im Gesamten ausmachten. Damit könnten signifikante Ergebnisse in diesen Untergruppen durch die größere statistische Power im Vergleich zu anderen Untergruppen bedingt sein, andererseits wiederum die signifikanten Ergebnisse für Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges im Gesamten allein durch die eigentlich vorliegenden Unterschiede bei Infektionen der oberen Atemwege und akuten Rhinopharyngitiden verursacht sein. Man kann aufgrund der geringen statistischen Power der Vergleiche nicht ausschließen, dass auch andere Infektionen aus der Gruppe der Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges das Risiko von Inselautoimmunität beeinflussen. In einer anderen Studie waren beispielsweise Infektionen der unteren Atemwege mit Inselautoimmunität assoziiert (Rasmussen et al., 2011). Ein kausaler Zusammenhang zwischen akuter Rhinopharyngitis bzw. Infektionen der oberen Atemwege und Inselautoimmunität könnte über das diabetogene Potential von Enteroviren bestehen. Die Viren aus der Familie der Enteroviren, darunter Rhinoviren und Coxsackieviren, sind die häufigsten Erreger von akuter Rhinopharyngitis (Makela et al., 1998; Monto, 2002; Billaud et al., 2003). Für Enteroviren, besonders für das Coxsackie B4 Virus, gibt es zahlreiche Studien, die einen Zusammenhang zu Inselautoimmunität belegen (siehe 2.4. Umweltfaktoren – Infektionen – aktueller Forschungsstand). Damit wären die Ergebnisse dieser Arbeit konsistent mit der allgemeinen Studienlage. Enteroviren sind nachgewiesenermaßen auch Auslöser von Infektionen des Gastrointestinaltraktes in der BABYDIÄT-Studie (Simonen-Tikka et al., 2011) und könnte auch für diese Infektionsgruppe Ursache der Korrelation sein.

Bei Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen und Sonstigen Infektionen bestanden nur Tendenzen zu einem erhöhten Vorkommen dieser Infekte bei Autoantikörper positiven Kindern. Einerseits könnten die Krankheitserreger dieser Art von Infektionen nicht diabetogen sein, andererseits könnte die statistische Power in diesen Gruppe zu gering gewesen sein, da

Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen und Sonstige Infektionen nur etwa 11% bzw. 6% aller Infektionen ausmachten (Abbildung 4).

Somit liegt ein starker Hinweis auf die Korrelation von Gastrointestinalen Infektionen und Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges im Kleinkindesalter, besonders im ersten Lebensjahr, mit dem Auftreten von Inselautoimmunität vor, die im diabetogenen Potential von Rotaviren und Enteroviren begründet sein könnte. Zur Primärprävention von Typ 1 Diabetes wäre es deshalb denkbar, Kinder aus einem Hochrisikokollektiv in frühesten Kindheit gegen Entero- und Rotaviren zu impfen. So stehen beispielsweise schon seit 2006 zwei Impfstoffe gegen Rotaviren (Keating, 2006a, b; O'Ryan, 2007) zur Verfügung (Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut, 2013; Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut, 2013). Gegen Enteroviren existieren bis auf die Poliovakzine keine offiziellen Impfstoffe.

Die berichteten Infektionserkrankungen sind häufig bei Kleinkindern (siehe 5.1. Datenerfassung in der BABYDIÄT-Studie). Das spricht nicht gegen die virusinduzierte Autoimmunogenese durch die genannten Erreger, sondern steht im Einklang mit Befunden, die zeigen, dass auch häufig vorkommende Viren diabetogen sein können. Besonders gut ist der Zusammenhang für Enteroviren beschrieben (siehe 2.4. Umweltfaktoren – Infektionen). Weiteres Beispiel für die Auslösung einer Autoimmunerkrankung durch eine sehr häufig vorkommende Virusinfektion ist das Epstein-Barr-Virus und Multiple Sklerose. Eine Epstein-Barr-Virus Infektion kann bei über 95% der Erwachsenen nachgewiesen werden, kann aber bei genetisch prädisponierten Individuen zum Auftreten von Multipler Sklerose führen (von Herrath et al., 2003; Sundqvist et al., 2012).

Das Vorliegen signifikanter Ergebnisse für den gesamten Zeitraum der Datenerfassung und im ersten Lebensjahr, nicht aber in den anderen Auswertungszeiträumen, reflektiert, dass das erste Lebensjahr mit einem Anteil von 47% am meisten zu den gesamt erfassten Tagen beigetragen hat (Tabelle 3), folglich hier der Bias am geringsten und die statistische Power und der Einfluss auf das Gesamtergebnis am größten war. Somit könnten signifikante Ergebnisse im gesamten Zeitraum der Datenerfassung durch signifikante Ergebnisse im ersten Lebensjahr bedingt sein. Allerdings könnte im gesamten Zeitraum der Datenerfassung die mangelnde statistische Power des zweiten und dritten Lebensjahres auch ausgeglichen worden sein. In den anderen teils signifikanten Zeiträumen (gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate, erste und zweite 6 Lebensmonate) könnte die statistische Power auch bei verschiedenen Infektionsgruppen zu gering gewesen sein.

Es wurde versucht, eine Korrelation zwischen der Dauer von Infektionen und Inselautoimmunität nachzuweisen. Je länger eine Infektion andauert, desto höher ist das Risiko einer chronischen Infektion der β -Zellen (Rodriguez et al., 1985) und damit des Auftretens bestimmter

Pathomechanismen (siehe 2.4. Umweltfaktoren – Infektionen – Zelluläre und humorale Mechanismen der virusinduzierten Pathogenese). Die signifikanten Ergebnisse bestätigten die Resultate aus dem Vergleich der Anzahl der Infektionen für das erste Lebensjahr. In den anderen Auswertungszeiträumen war unter Umständen, wie oben erwähnt, die statistische Power zu gering, zumal bei der Auswertung der Erkrankungstage (Anhang 5) die Fallzahlen geringer waren. Da gerade für das erste Lebensjahr signifikante Ergebnisse ($p < 0,01$) vorlagen, liegt es nahe, dass das erste Lebensjahr die vulnerable Phase für das Einwirken von Infektionen auf die Immunregulation ist. Daten über das Auftreten von Inselautoimmunität bevorzugt nach dem 6. Lebensmonat bis zum zweiten Lebensjahr (Parikka et al., 2012; Williams and Bingley, 2012; Ziegler et al., 2012) zeigen, dass wahrscheinlich gerade im ersten Lebensjahr pathogene Umweltfaktoren auf die Immunregulation einwirken (von Herrath et al., 2003) und bekräftigen die Ergebnisse dieser Arbeit.

Neben den signifikanten Ergebnissen im ersten Lebensjahr und deren Risikosteigerung, waren Infektionserkrankungen jeder Art und Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges ebenfalls in den letzten Monaten vor Serokonversion mit einer Risikoerhöhung assoziiert (Tabelle 9). Zudem traten die Serokonversionsereignisse teils früh, teils spät nach dem gehäuften Auftreten von Infektionen im ersten Lebensjahr auf. Es ist durchaus möglich, dass die Ergebnisse aus Tabelle 9 aufgrund des Einflusses des ersten Lebensjahres zustande kamen, da bei wenigen seropositiven Fällen 7 Probanden innerhalb des ersten und weitere 5 innerhalb des zweiten Lebensjahrs serokonvertierten. Ein möglicher kurzzeitiger Einfluss auf das Risiko von Inselautoimmunität lässt sich anhand der Daten nicht aberkennen und es ist nicht scharf abgrenzbar, ob Infektionen kurz- oder langfristig Effekte auf den Autoimmunprozess haben.

Anhand der Daten lässt sich kein kausaler Zusammenhang zwischen Infektionen und Inselautoimmunität belegen. Es wäre auch denkbar, dass die Genotypen, die das Hochrisikoprofil des Kollektivs bestimmen, mit einer erhöhten Infektanfälligkeit einhergehen. Dagegen spricht allerdings die verstärkte Immunantwort gegen Viren bei Hochrisiko HLA- und IFIH-1 Genotypen (Sadeharju et al., 2003; Downes et al., 2010) und die derzeitige Studienlage (Snell-Bergeon et al., 2012).

Um die statistische Power der Auswertungen zu erhöhen, wurden auch Kinder, die bereits Inselautoantikörper entwickelt hatten, in die Auswertungen der Zeiträume nach ihrer Serokonversion eingeschlossen. Das sollte jedoch keinen Bias verursacht haben, da nur 11 Kinder innerhalb der Erfassung ihrer Krankengeschichte Inselautoantikörper entwickelten und bei nur 10 Kindern relevante Daten nach Serokonversion vorlagen. Ein möglich entstandener Bias wurde versucht durch Cox Regression und Matching auszugleichen.

Auftreten von Fieber und fieberhaften und nicht fieberhaften Infektionen bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

Aufgrund des starken immunstimulatorischen Effekts von Fieber (Cunha, 2012b), wurde in dieser Arbeit untersucht, ob Fieber an sich mit einem protektiven oder risikosteigernden Effekt auf Inselautoimmunität in der BABYDIÄT-Studie assoziiert war.

Autoantikörper positive Kinder hatten signifikant mehr Fieberereignisse vor allem im gesamten Zeitraum der Datenerfassung, mit und ohne die ersten 6 Lebensmonate, und im zweiten Lebensjahr (Anhang 7). Gerade die Gesamtfieberereignisse und Fieberereignisse mit Infektionserkrankungen jeder Art für den gesamten Zeitraum der Datenerfassung waren aufgrund der hohen statistischen Power aussagekräftig. Fieber mit Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges war am häufigsten von allen Infektionsgruppen aufgetreten und könnte deshalb eine ausreichende statistische Power für ein signifikantes Ergebnis erreicht haben. Fieberereignisse mit nicht infektiös bedingten Erkrankungen und Sonstigen Erkrankungen traten recht häufig auf, da Fieberereignisse von einer Länge von 1 – 2 Tagen bzw. von mindestens 3 Tagen in diese Kategorien fielen (siehe 3.2. Datenerhebung – Fieber). Die Auswertung nach Fiebertagen bildete die Ergebnisse der Anzahl der Fieberereignisse mit verminderter statistischer Power fast identisch ab (Anhang 8). Die Ergebnisse der Cox Regression (siehe 4.2. Auftreten von Infektionen und Fieber bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern in der BABYDIÄT-Studie – Auftreten von Fieber bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern) weisen darauf hin, dass Fieber das Risiko für Inselautoimmunität auch kurzfristig erhöhen können.

Nach theoretischen Überlegungen könnte Fieber einerseits durch das Anstoßen einer starken Immunreaktion gegen Erreger (Cunha, 2012b) protektiv gegen Autoimmunität sein, andererseits durch eine überschießende Immunreaktion destruktiv wirken (Strieter et al., 1990) oder ein Begleitsymptom einer schweren Infektion (Bennett and Nicastri, 1960; Hasday et al., 2000) darstellen (siehe 2.4. Umweltfaktoren – Fieber). Da Autoantikörper positive Kinder mehr Fieberereignisse aufwiesen, vermittelt Fieber eher einen risikosteigernden Effekt auf Inselautoimmunität als einen protektiven. Einerseits könnte es selbst negativ in die Autoregulation des Immunsystems eingreifen. Es wäre denkbar, dass der Effekt über eine zu starke Immunstimulation vermittelt wird, wie sie etwa bei den Risiko HLA- und IFIH-1 Genotypen vorliegt (Sadeharju et al., 2003; Downes et al., 2010). Andererseits ist es durch die Ähnlichkeit der Inzidenzraten von Fieberereignissen und fieberhaften Infekten (Abbildung 9) sehr viel wahrscheinlicher, dass Fieber in der BABYDIÄT-Studie vor allem Indikator von Infektionen war.

Fieber ist folglich eher ein prognostisch ungünstiger Faktor für das Auftreten von Inselautoimmunität, was höchstwahrscheinlich an seinem gemeinsamen Auftreten mit per se

diabetogenen Infektionen liegt. Ob Fieber dabei selbst auch einen diabetogenen Effekt hat, bleibt fraglich.

Da das zeitgleiche Auftreten von Fieber über Immunstimulation den diabetogenen Effekt von Infektionen einerseits durch schnelle und vollständige Erregerbeseitigung vermindern, andererseits aber durch eine überschießende Immunreaktionen verstärken könnte, wurden die Anzahl der fieberhaften und nicht fieberhaften Infektionen und ihre Korrelation zum Auftreten von Inselautoantikörpern betrachtet.

Fieberhafte Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges, fieberhafte Sonstige Infekte und fieberhaften Infektionserkrankungen jeder Art waren bei Autoantikörper positiven Kindern vor allem in zwei Auswertungszeiträumen mit hoher statistischer Power (gesamter Zeitraum der Datenerfassung, mit und ohne die ersten 6 Lebensmonate) signifikant häufiger (Anhang 10). Dass Sonstige Infektionen mit Fieber signifikante Ergebnisse zeigten, lag an den hohen Inzidenzen (Abbildung 8) aufgrund der Zuordnung von Fieber von mehr als 2 Tagen als eigenständige Einzelinfektion zu dieser Gruppe. Fieberhafte Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges hatten die höchste statistische Power aller Infektionsgruppen, da sie die höchsten Inzidenzraten hatten (Abbildung 8).

Infektionen ohne Fieber hatten eine höhere statistische Power als Infektionen mit Fieber, da sie häufiger auftraten (Abbildung 7). Autoantikörper positive Kinder hatten signifikant mehr Gastrointestinale Infektionen, Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges und Infektionserkrankungen jeder Art ohne Fieber unter anderem im ersten Lebensjahr (Anhang 9). Somit bildeten diese Ergebnisse jene aus der Auswertung der Anzahl der Infektionen fast identisch ab.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Fieber in der BABYDIÄT-Studie kein interferierender oder modulierender Faktor auf den Einfluss von Infektionen auf Inselautoimmunität war, da gleichsam fieberhafte und nicht fieberhafte Infekte bei Inselautoantikörper positiven Kindern vermehrt auftraten. Nicht nur fieberhafte Infekte haben einen diabetogenen Effekt, sondern alle Infektionen unabhängig von ihrem zeitgleichen Auftreten mit Fieber. Das lässt den Schluss zu, dass Fieber in der BABYDIÄT-Studie vornehmlich das Symptom einer Infektion war.

Auftreten von Infektionen und Fieber vor und nach Serokonversion bei Inselautoantikörper positiven Kindern

Beim Vergleich des Auftretens von Infektionen und Fieber vor und nach der Serokonversion zeigten sich signifikante Unterschiede bei ähnlicher Anzahl von erfassten Tagen. Nach

Serokonversion traten signifikant längere Infektionsereignisse und signifikant mehr und längere Fieberereignisse auf (Tabelle 11). Ursache für diese Ergebnisse könnte die geringe Stichprobengröße von 10 Kindern sein, da nur bei diesen Daten aus dem Zeitraum vor und nach der Entwicklung von Inselautoantikörpern vorlagen. Obwohl sich die Anzahl der erfassten Tage vor und nach Serokonversion nicht signifikant unterschied (p -Wert=0,28), lagen nach der Serokonversion deutlich weniger erfasste Tage vor, was das Ergebnis beeinflusst haben könnte. Je länger die Studienteilnahme andauerte, desto weniger regelmäßig protokollierten die Eltern und erfassten vermutlich oft nur noch die Erkrankungstage (siehe 5.1. Datenerfassung in der BABYDIÄT-Studie – Stärken und Schwächen der BABYDIÄT-Studie). Da die Zeit nach Serokonversion meist einem späteren Zeitpunkt der Studienteilnahme entsprach, könnten diese Effekte zu einem verschobenen Verhältnis von Erkrankungs- bzw. Fiebertagen und erfassten Tagen geführt haben. Die Anzahl der Infektionen, die wichtigste Studienvariable, blieb unbeeinträchtigt. Insgesamt sind die Daten aus der frühesten Phase der Studienteilnahme im ersten Lebensjahr am aussagekräftigsten und die Ergebnisse des zweiten oder dritten Lebensjahres sollten aufgrund eines möglichen Bias kritisch betrachtet werden.

Matching von Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

Um einen möglichen Bias in der Datenerfassung von Infekten und Fieber in den Zeiträumen vor und nach Serokonversion zu umgehen, wurde ein Matching mit nicht serokonvertierten Kindern durchgeführt. Des Weiteren sollte der kurzfristige bzw. kumulative Effekt von Infektionen auf das Auftreten von Inselautoimmunität vor Serokonversion untersucht werden, um zu belegen, dass die erfassten Infektionen vor dem Auftreten von Inselautoantikörpern auf das Immunsystem gewirkt hatten und somit ursächlich für die aufgetretene Inselautoimmunität sein könnten.

Die Auswertungen ergaben allerdings sehr unschlüssige Ergebnisse (Anhang 11 – 16), was an der geringen statistischen Power der Vergleiche bei geringer Fallzahl, einer unglücklichen Auswahl an Kontrollen oder negativer Beeinflussung im Sinne eines Confoundings durch andere Merkmale liegen könnte. Insgesamt erlauben die Ergebnisse keine verlässlichen Aussagen. Deswegen wurde versucht, die mangelnde Aussagekraft des Matchings durch Durchführung einer Cox Regression auszugleichen.

Die signifikanten häufigeren Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen mit Fieber bei den gematchten Kontroll-Kindern in der Zeit zwischen Geburt und Serokonversion (Anhang 14) sind wahrscheinlich zufällig bedingt.

Auftreten von Infektionen bei im ersten Lebensjahr serokonvertierten Kindern

Aufgrund der besonderen Bedeutung, die dem ersten Lebensjahre in allen Untersuchungen und in der Literatur (von Herrath et al., 2003) zugemessen wird, sollte dieser Zeitraum genauer auf das Auftreten pathogener Umwelteinflüsse untersucht werden. Es wurde geprüft, ob innerhalb des ersten Lebensjahres eine vulnerable Phase abgrenzbar ist, eine einzelne diabetogene Infektionsgruppe identifizierbar ist oder früh serokonvertierte Kinder ein spezielles Erkrankungsmusters aufweisen.

Beim Vergleich der Infektionen zwischen den im ersten Lebensjahr und später serokonvertierten Kindern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede oder Tendenzen (Anhang 17, 18, 19), was einerseits an der sehr geringen statistischen Power der einzelnen Vergleiche durch die geringe Fallzahl und an der starken Segmentierung in Dreimonatsintervalle liegen könnte. Andererseits könnte das negative Resultat auch bedeutet, dass Infektionen im ersten Lebensjahr keinen kurzfristigen Effekt auf das Auftreten von Inselautoantikörpern hatten, da andere Kinder ähnlich viele Infektionen aufwiesen und trotzdem erst viel später serokonvertierten. Unter Umständen wurde das virusinduzierte Auftreten von Inselautoantikörpern im ersten Lebensjahr auch noch durch weitere Umweltfaktoren moduliert.

Beim Vergleich der Anzahl der Infektionen zwischen den im ersten Lebensjahr serokonvertierten Kindern und den Kindern, die keine Inselautoantikörper entwickelt hatten (Anhang 17, 18, 19), zeigten die im ersten Jahr serokonvertierten Kinder signifikant mehr Gastrointestinale Infektionen, Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges und Sonstige Infektionen in verschiedenen Zeiträumen. Damit spiegeln diese Ergebnisse, bei verminderter statistischer Power, in etwa die Resultate aus dem Vergleich der Anzahl der Infektionen zwischen Autoantikörper positiven und negativen Kindern (Tabelle 7) wider. Dadurch, dass signifikante Ergebnisse in unterschiedlichen Zeiträumen vorlagen, ließ sich kein bestimmtes vulnerables Intervall bestimmen.

Bei nicht fieberhaften Infektionen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Anhang 18). Allerdings hatten im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder signifikant mehr mit Fieber einhergehende Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges, Sonstige Infektionen und Infektionserkrankungen jeder Art, was den Vergleich der Anzahl der fieberhaften Infektionen zwischen allen serokonvertierten Kindern und Kindern ohne Inselautoantikörper (Anhang 10) bei verminderter statistischer Power abbildet. Die Ergebnisse zeigen, dass Infektionen im ersten Lebensjahr, die kurz vor Serokonversion aufgetreten sind, mit einem Autoimmunitätsprozess zusammenhängen könnten. Ob sich ein solcher Einfluss kurzfristig oder langfristig auswirkt, bleibt offen.

Diskussion der Hypothesen zum Zusammenhang zwischen Infektionen, Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes

„fertile field“ Hypothese

Die „fertile field“ Hypothese besagt, dass zunächst mehrere Infektionen, besonders im ersten Lebensjahr, die Grundlage für einen späteren Autoimmunprozess durch Bildung eines Pools an autoreaktiven T-Zellen schaffen. Danach lösen zu einem späteren Zeitpunkt weitere Infektionen den Autoimmunprozess über Reaktivierung der autoreaktiven Zellen über einen kürzeren Zeitraum aus (von Herrath et al., 2003). Im Rahmen dieses Modells sollten in der Vorgeschichte von Inselautoimmunität mehrere verschiedene Infektionen auftreten, unter Umständen lange vor Serokonversion, aber kein einzelner Erreger detektierbar sein. Geprüft wurde diese Hypothese anhand des Vergleichs der Anzahl und Tage von Infektionen und Fieber zwischen Autoantikörper positiven und negativen Kindern, beim Matching im Zeitraum von Geburt bis zur Serokonversion und bei der Berechnung der Hazard Ratio für Serokonversion zu Inselautoimmunität anhand der Infektionen und Fieberereignisse im ersten Lebensjahr.

In der BABYDIÄT-Studie hatten Autoantikörper positive Kinder signifikant mehr und längere Infektionen und Fieber als Autoantikörper negative Kinder, wobei diese Unterschiede vor allem im ersten Lebensjahr auftraten. Zudem erhöhten Infektionen im ersten Lebensjahr die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Inselautoimmunität im späteren Leben. Das bekräftigt die Hypothese, dass das erste Lebensjahr die vulnerable bzw. sensitive Phase für die Entstehung eines „fertile field“ sein könnte.

Danach entwickelten einige Kinder rasch Inselautoantikörper, andere erst nach Jahren. Allgemein widersprechen diese Ergebnisse nicht der „fertile field“ These, da das Modell davon ausgeht, dass nach Einrichtung des autoimmunsuszeptiblen Immunstatus jederzeit eine Infektion mit einem homologen Virus den Autoimmunprozess auslösen kann (von Herrath et al., 2003). Es ist allerdings auch nicht auszuschließen, dass diese Beobachtung einen Hinweis auf das Auftreten einer kurzfristigen Risikoerhöhung gemäß der „short term impact“ Hypothese darstellt, zumal auch Infektionen kurz vor Serokonversion mit einer Risikoerhöhung verbunden waren.

Ein bloßer kumulativer Effekt von Infektionen auf das Risiko eines Auftretens von Inselautoantikörpern ohne Induktion eines suszeptiblen Immunsystems zu einem bestimmten Zeitpunkt ist unwahrscheinlich, da sich in späteren Auswertungszeiträumen (zweites Lebensjahr, drittes Lebensjahr) keine signifikanten Unterschiede mehr fanden und Unterschiede im gesamten Zeitraum der Datenerfassung wahrscheinlich durch die Ergebnisse des ersten Lebensjahres bedingt waren.

Die signifikanten Unterschiede für das Auftreten von Gastrointestinalen Infektionen und Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges, insbesondere von Infektionen der oberen Atemwege und akuter Rhinopharyngitis, deuten auf eine Rolle von Rotaviren und Enteroviren bei der Entstehung des „fertile field“ hin. Das diabetogene Potential dieser Viren wurde bereits nachgewiesen (siehe 2.4. Umweltfaktoren – Infektionen). Die Ergebnisse würden die „fertile field“ Hypothese bekräftigen, allerdings lässt sich nicht sicher sagen, ob die Infektionen vor Serokonversion einen Effekt hatten, da das Matching unaussagekräftige Ergebnisse lieferte. Da die Kinder Autoantikörper allerdings erst im Alter von durchschnittlich 2,4 Jahren entwickelten, davon nur 11 während der Studienteilnahme und darüber hinaus eine gute Studienlage über den Einfluss von Infektionen auf den Autoimmunprozess von Typ 1 Diabetes herrscht, sprechen die Befunde jedoch für die „fertile field“ Hypothese. Zudem konnte der Einfluss von Infektionen, insbesondere der Infektionen der oberen Atemwege, auch nach Adjustierung auf Confounder durch die Cox Regression für das erste Lebensjahr bestätigt werden.

Des Weiteren zeigte sich, dass früh serokonvertierte Kinder nicht signifikant häufigere Infektionen im ersten Lebensjahr aufwiesen als später serokonvertierte, was bedeuten könnte, dass Einzelinfektionen über einen kürzeren Zeitraum keine Inselautoimmunität auslösen. Allerdings waren bei diesen Vergleichen die statistische Power und somit die Aussagekraft sehr gering.

Das erste Lebensjahr scheint dennoch die vulnerable Phase für die Bildung eines „fertile field“ zu sein, da die meisten Vergleiche signifikante Unterschiede im Auftreten von Infektionen und Fieber in diesem Zeitraum zeigten und das Auftreten von Infektionen im ersten Lebensjahr das Risiko für Inselautoimmunität erhöhte. Dennoch sollte bedacht werden, dass im ersten Lebensjahr die statistische Power aufgrund eines geringen Bias und hoher Fallzahlen am höchsten war. Andere Studien konnten keinen Zusammenhang von Infekten im ersten Lebensjahr und Inselautoimmunität feststellen (Cardwell et al., 2008a).

Beachtenswert ist, dass neben den Autoantikörper positiven Kindern auch andere Kinder sehr viele und auch ähnliche Infektionen innerhalb der ersten 3 Lebensjahre aufwiesen und keine Inselautoimmunität entwickelten. Ebenso traten bei Kindern aus der Normalbevölkerung ähnlich häufig Infektionen und Fieber auf (siehe 5.1. Datenerfassung in der BABYDIÄT-Studie – Auftreten von Infektionen und Fieber in der BABYDIÄT-Studie). Die Anzahl an aufgetretenen Infektionen bei den im späteren Leben serokonvertierten Kindern könnte somit zur Bildung eines „fertile field“ ausgereicht haben, die Anzahl bei den Autoantikörper negativen hingegen nicht.

Zudem kann die Fähigkeit eines Virus, einen autoimmunen Prozess in einem suszeptiblen Individuum (Yoon et al., 1977) auszulösen, von anderen Umweltfaktoren moduliert oder vermittelt werden. Beispielsweise korrelierten Gastrointestinale Infektionen in der DAISY-Studie

(Diabetes Autoimmunity in the Young) nur bei Kindern mit sehr früher oder später Glutenexposition mit einem erhöhten Auftreten von Inselautoantikörpern (Snell-Bergeon et al., 2012). Bei der Genese von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes muss von einer multifaktoriellen Ätiologie ausgegangen werden, da neben Viren viele andere diabetogene Umweltfaktoren, wie zum Beispiel Ernährungsfaktoren, nachgewiesen wurden (siehe 2.4. Umweltfaktoren). Der modulierende oder interferierende Einfluss anderer Umweltfaktoren, der das Auftreten von Inselautoimmunität nur bei bestimmten Kindern mit erhöhten Infektionen erklären könnte, wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht nachgeprüft. Die Hauptergebnisse der Arbeit blieben allerdings nach Berücksichtigung der Confounder in der Cox Regression weitgehend stabil. Dennoch sollten aus anderen Studien, wie der TEDDY-Studie (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) (TEDDY Study Group, 2007), die mehrere Umweltfaktoren und demographische Daten erfasst, Aussagen über ein Zusammenspiel von Umweltfaktoren abgeleitet werden.

Das „fertile field“ Modell bietet eine Erklärung, warum bislang kein einzelner ursächlicher Erreger nachweisbar war, da erst mehrere Infektionen diabetogen wirksam sind. Im Rahmen dieser Arbeit konnte ebenfalls keine eindeutige diabetogene Infektionsart identifiziert werden, da die BABYDIÄT-Studie darin limitiert war, dass man die genauen Erreger der protokollierten Infektionen nicht kannte und nicht zwischen viralen und anderweitigen Erregern unterscheiden konnte.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass durch die „fertile field“ Hypothese, das heisst, das additive Zusammenspiel von pathogenen Umweltfaktoren wie Virusinfektionen bei der autoimmunen Genese von Inselautoimmunität, das signifikant erhöhte Auftreten von Infektionen bei Autoantikörper positiven Kindern bei gleichem Erkrankungsmuster zu Autoantikörper negativen Kindern und die Risikoerhöhung für das Auftreten von Inselautoimmunität bei vermehrten Infektionen im ersten Lebensjahr in der BABYDIÄT-Studie erklärt werden kann. Zudem liefert dieses Modell eine Erklärung dafür, dass in der Literatur bislang verschiedene diabetogene Viren neben anderen diabetogenen Umweltfaktoren gefunden wurden.

„short term impact“ Hypothese

Das „short term impact“ Modell geht davon aus, dass einzelne Infektionserreger über einen kurzen Zeitraum den Autoimmunprozess auslösen (siehe Kapitel 2.4 Umweltfaktoren – Infektionen). Im Rahmen dieser Arbeit sollte diese Hypothese anhand der Auswertung der Infektionen und Fieberereignisse im ersten Lebensjahr bei Autoantikörper positiven und negativen Kindern, beim Matching in den Zeiträumen der letzten negativen Blutprobe bis zum Auftreten von Inselautoantikörpern und in den letzten 6 Monaten vor Serokonversion zu

Inselautoantikörpern und bei der Berechnung der Hazard Ratio für Serokonversion zu Inselautoimmunität anhand der Infektionen und Fieberereignisse in den letzten 6 Monaten vor Serokonversion untersucht werden. Bei Berechnung der HR zeigte sich eine deutliche Risikoerhöhung durch Infektionen (Tabelle 9), was für einen kurzfristigen Effekt von Infektionen auf den Autoimmunprozess spricht. Da bei einer Gesamtzahl von 26 Inselautoantikörper positiven Kindern 7 innerhalb des ersten und weitere 5 innerhalb des zweiten Lebensjahrs serokonvertierten, ist eine Abgrenzung von der fertile field Hypothese allerdings schwierig, so dass auf Grund dieser Analysen keine klare Evidenz für einen eigenständigen „short term impact“ Effekt gefolgert werden kann.

Das Matching hingegen erbrachte keine eindeutigen Ergebnisse. Bei dem Vergleich zwischen den im ersten Lebensjahr serokonvertierten Kindern und später serokonvertierten Kindern ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit im ersten Lebensjahr. Das könnte bedeuten, dass Infektionen keinen kurzfristigen Einfluss auf die Serokonversion gehabt hatten, da auch andere Kinder ähnlich viele Infektionen aufwiesen und trotzdem erst zum Teil sehr viel später Autoantikörper entwickelten. Unter Umständen war die statistische Power des Vergleiches zu gering oder das rasche Auftreten von Inselautoantikörpern wurde zusätzlich zu Infektionen noch durch andere Umweltfaktoren mit ausgelöst, die in dieser Arbeit nicht erfasst wurden.

Der Vergleich zwischen den im ersten Lebensjahr zu Inselautoantikörpern serokonvertierten Kindern und den Autoantikörper negativen Kindern zeigte, dass früh serokonvertierte Kinder signifikant mehr Infekte und Fieber hatten. Einerseits könnte das, wie bereits erwähnt, daran liegen, dass diese Ergebnisse bei verminderter statistischer Power nur die Resultate aus dem Vergleich der Anzahl der Infektionen zwischen Autoantikörper positiven und negativen Kindern (Tabelle 7) abbildeten. Es ließ sich auch kein bestimmtes Zeitintervall innerhalb des ersten Lebensjahres abgrenzen. Andererseits zeigen die Ergebnisse, dass häufige Infektionen im ersten Lebensjahr mit dem frühen Auftreten von Inselautoantikörpern korrelieren. Einige Kinder serokonvertierten rasch nach dem Auftreten von signifikant erhöhten Infektionen, andere hingegen erst nach Jahren. Das spricht einerseits für einen kurzfristigen Effekt gemäß der „short term impact“ Hypothese, widerlegt aber längerfristige Effekte gemäß der „fertile field“ Hypothese nicht.

Dass kein Einzelerregernachweis gelang, könnte neben dem Studiendesign daran liegen, dass bei verschiedenen Kindern verschiedene diabetogene Viren den Autoimmunprozess auslösten oder die genaue Identifizierung aufgrund des mangelnden klinischen Nachweises nicht möglich war.

Auffällig ist, dass trotz der signifikant häufigeren Infektionen bei Autoantikörper positiven Kindern, alle Kinder sehr viele und auch ähnliche Infekte aufwiesen. Das würde gegen den

kumulativen Effekt von Infektionen sprechen. Vielmehr könnte die signifikant größere Anzahl an Infektionen die Wahrscheinlichkeit erhöht haben, dass an Infekten der im späteren Leben serokonvertierten Kindern einzelne diabetogene Erreger beteiligt waren.

Stark für die „short term impact“ Hypothese spricht, dass die höchsten Inzidenzraten an Infektionserkrankungen (Abbildung 6) und des Auftretens von Inselautoimmunität (Ziegler et al., 2012) einander entsprachen, wobei Infektionen dem Nachweis von Inselautoantikörpern zeitlich vorausging (siehe 5.1. Datenerfassung in der BABYDIÄT-Studie – Auftreten von Infektionen und Fieber bei Kindern der BABYDIÄT-Studie). Das deutet darauf hin, dass Infektionen über einen kurzen Zeitraum Inselautoimmunität auslösen können.

In den Daten der BABYDIÄT-Studie liegen einige Hinweise für das Zutreffen der „short term impact“ Hypothese vor, andererseits kann aufgrund der geringen statistischen Power der Vergleiche und der meist frühen Serokonversionsereignissen nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei den Ergebnissen um die frühe Einrichtung eines „fertile field“ handelt.

Hygiene Hypothese

Die Hygiene Hypothese besagt, dass Infektionen in frühesten Kindheit über Stimulation und Reifung des Immunsystems protektiv für Autoimmunerkrankungen und Allergien sind (siehe Kapitel 2.4 Umweltfaktoren – Infektionen).

In allen Auswertungen stellte das gehäufte Auftreten von Infektionen und Fieber, vor allem im ersten Lebensjahr, einen Risikofaktor für Inselautoimmunität dar. Die Ergebnisse sprechen gegen die Hygiene Hypothese, da Infektionen in der Kindheit keine Protektion in der BABYDIÄT-Studie vermittelten. Auch andere Studien konnten keinen protektiven Effekt von frühkindlichen Infektionen belegen (Cardwell et al., 2008a; Snell-Bergeon et al., 2012).

5.3. Auftreten von Infektionen und Fieber in Abhängigkeit vom Geschlecht, Geburtsmodus und IFIH-1 rs2111485 SNP in der BABYDIÄT-Studie

Um mögliches Confounding des Geschlechts, des Geburtsmodus und des IFIH-1 rs2111485 SNP über Beeinflussung der Erkrankungshäufigkeit auf die Korrelation von Infektionen bzw. Fieber und Inselautoimmunität abzuschätzen, wurde das Auftreten von Infektionen und Fieber in der BABYDIÄT-Studie ebenfalls zwischen diesen Vergleichsgruppen verglichen (siehe 4.3. Auftreten von Infektionen und Fieber in Abhängigkeit vom Geschlecht, Geburtsmodus und IFIH-1 rs2111485 SNP in der BABYDIÄT-Studie).

Auftreten von Infektionen und Fieber in Abhängigkeit vom Geschlecht

Beim Vergleich zwischen Mädchen und Jungen, glichen die Ergebnisse bzgl. des Auftretens von Infektionen denen des Vergleiches von Autoantikörper positiven und negativen Kindern, wobei Mädchen häufiger erkrankten (Anhang 20). Die Ergebnisse waren meist für den gesamten Zeitraum der Datenerfassung und die Zeit nach dem ersten Lebensjahr signifikant. Bei den Auswertungen zu Fieber hatten Mädchen in manchen Gruppen signifikant mehr Fieberereignisse (Anhang 21), meist im gesamten Zeitraum der Datenerfassung und im ersten Lebensjahr. Die Ergebnisse für Mädchen entsprachen in etwa denen von Autoantikörper positiven Kindern, allerdings mit einer Betonung des zweiten und dritten Lebensjahres, nicht des ersten Lebensjahres.

Es stellte sich die Frage, ob ein Confounding durch das Geschlecht auf die Korrelation von Infektionen und Inselautoimmunität über Beeinflussung der Infektionshäufigkeit auftrat. In der BABYDIÄT-Studie war das Geschlechterverhältnis bei Kindern mit und ohne Inselautoantikörpern gleich (Tabelle 6) und auch andere Studien konnten keine eindeutige Beeinflussung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes durch das Geschlecht feststellen (Gale and Gillespie, 2001; Soltesz et al., 2007). Ebenso ist weibliches Geschlecht nicht mit einer vermehrten Infektanfälligkeit im Kleinkindesalter assoziiert (Baqui et al., 2007; Sherchand et al., 2012; Zhang et al., 2012). Da das erste Lebensjahr die entscheidende Phase für den Einfluss von Infektionen auf den Inselautoimmunstatus zu sein scheint (siehe 5.2. Auftreten von Infektionen und Fieber bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern in der BABYDIÄT-Studie – Auftreten von Infektionen bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern), bei Mädchen und Jungen signifikante Unterschiede eher im späteren Leben auftraten und auch nach Berücksichtigung des Confounders „Geschlecht“ in der Cox Regression die Hauptergebnisse zwischen Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern stabil blieben, kann davon ausgegangen werden, dass das signifikant unterschiedliche Auftreten von Infektionserkrankungen und Fieber bei gleicher Anzahl der erfassten Tage (Tabelle 4) zwischen Mädchen und Jungen kein Confounding bezüglich der Assoziation von Infektionen und Inselautoimmunität darstellte. Die letztendliche Klärung dieser Fragestellung könnte nur mit weitergehenden statistischen Verfahren untersucht werden. Die Unterschiede könnten auch durch übermäßige Protokollierung von Krankheitssymptomen bei Eltern von weiblichen Kindern durch eine sozial geprägte Erwartungshaltung bzgl. eines häufigeren Krankseins von Mädchen entstanden sein.

Auftreten von Infektionserkrankungen und Fieber in Abhängigkeit vom Geburtsmodus und IFIH-1 rs2111485 SNP

Zwischen den verschiedenen IFIH-1 SNPs und Typ 1 Diabetes besteht eine Korrelation über eine verstärkte bzw. verminderte Immunabwehrfunktion gegen potentiell diabetogene Erreger (siehe 2.3. Pathogenese von Typ 1 Diabetes – Familiäre Belastung und Genetik bei Typ 1 Diabetes), mit Folge einer Beeinflussung der Infektionshäufigkeit. Bei der Auswertung der Häufigkeiten von Infektionen und Fieber zwischen Hochrisiko und Niedrigisiko IFIH-1 rs2111485 SNPs ergaben sich jedoch keine aussagekräftigen Ergebnisse.

In dieser Arbeit konnte demnach kein Zusammenhang zwischen den verschiedenen IFIH-1 rs2111485 SNPs mit der Infektionshäufigkeit und ein möglicherweise daraus folgender Einfluss auf das Auftreten von Inselautoantikörpern nachgewiesen werden (Anhang 22). Möglicherweise wird der in anderen Studien nachgewiesene diabetogene Effekt nicht durch Infektionen vermittelt oder wirkt sich nur auf die Progression zu manifestem Diabetes (Nejentsev et al., 2009; Winkler et al., 2011) aus.

Auch eine Kaiserschnittgeburt ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Typ 1 Diabetes assoziiert. Sie steht im Zusammenhang mit einem veränderten darmassoziierten Immunsystem und einer erhöhten Infektanfälligkeit (siehe 2.4. Umweltfaktoren – Kaiserschnitt). Beim Vergleich zwischen den natürlich und per Kaiserschnitt geborenen Kindern zeigten sich keine relevanten Unterschiede. Per Kaiserschnitt geborene Kinder hatten signifikant mehr Fieberereignisse mit Gastrointestinalen Infekten in den ersten 6 Lebensmonaten (Anhang 25). Dieses Ergebnis steht im Einklang damit, dass bei Kaiserschnitt geborenen Kindern besonders in der Zeit kurz nach der Geburt ein verändertes darmassoziiertes Immunsystem und eine veränderte Darmflora vorliegen, wodurch sie besonders anfällig für gastrointestinale Infekte sind.

Insgesamt konnte keine erhöhte Infektanfälligkeit bei per Kaiserschnitt geborenen Kindern in der BABYDIÄT-Studie (Anhang 23) und keine daraus folgende Beziehung zum Auftreten von Inselautoantikörpern belegt werden. Möglicherweise wird der autoimmunogene Effekt des Geburtsmodus durch andere Faktoren, wie zum Beispiel die frühkindliche Ernährung, moduliert oder überhaupt nicht über eine erhöhte Infektanfälligkeit vermittelt, sondern zum Beispiel über perinatalen Stress oder über die bei Kaiserschnittgeburten vermehrt vorkommende Frühgeburtlichkeit (Bragg et al., 2010). Des Weiteren könnte der Geburtsmodus auch nur Einfluss auf die Progression zum Typ 1 Diabetes haben, wie einige Studien zeigen (Cardwell et al., 2008b; Bonifacio et al., 2011).

Zusammenfassend fanden sich im Rahmen dieser Arbeit keine Belege dafür, dass der Geburtsmodus und die verschiedenen IFIH-1 rs2111485 SNPs über Beeinflussung der Infektions- und Fieberhäufigkeit eine Korrelation zum Auftreten von Inselautoimmunität aufweisen. Ursache könnte die Vermittlung eines risikosteigernden Effekts durch andere Mediatoren als Infektionen oder ein ausschließlicher Effekt auf die Progression zu Typ 1 Diabetes sein.

Es kann davon ausgegangen werden, dass in dieser Arbeit kein Confounder zur Korrelation von Infektionen und Inselautoimmunität vorlag, da die Infektionshäufigkeit nicht durch Geburtsmodus und IFIH-1 rs2111485 SNP beeinflusst wurde und die Merkmale zwischen Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern gleichverteilt waren.

6. Zusammenfassung

Typ 1 Diabetes ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter und bislang nur in der klinisch manifesten Phase unzureichend symptomatisch therapierbar. Um die Pathophysiologie der Erkrankung besser zu verstehen und kausale Maßnahmen der Primärprävention zu finden, liegt die präklinische Phase der Inselautoimmunität im Interesse der Forschung. Zahlreiche Studien haben einen Zusammenhang von frühkindlichen Infektionen mit der Pathogenese von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes nachgewiesen. Auch Fieber steht im Zusammenhang mit einer starken Immunstimulation und dem Auftreten von Infektionen. Allerdings ließen frühere Studien Fragen zur Kausalität, dem spezifischen diabetogenen Erreger, dem Pathomechanismus und dem möglichen kritischen Zeitfenster für die Exposition gegenüber Infektionen weitestgehend offen.

Um diese Fragestellungen zu bearbeiten, wurde das Typ 1 Diabetes Hochrisikokollektiv der BABYDIÄT-Studie (n=149) ausgewertet. Die Studie zeichnet sich durch ihr prospektives Studiendesign mit häufigen Inselautoantikörpermessungen und einer kontinuierlichen Datenerfassung durch die Eltern anhand von täglichen Krankheitsprotokollen und regelmäßigen Fragebögen in den ersten 3 Lebensjahren des Kindes aus. Dadurch konnten Beginn und Dauer von Erkrankungen bzw. Fieber exakt ohne Gefahr einer systematischen Verzerrung in der Datenerfassung bestimmt und in zeitlichen Bezug zum Auftreten von Inselautoantikörpern gesetzt werden. Die Auswertungen wurden anhand eines Quotienten aus der Anzahl und Dauer der Infektionen bzw. Fieberereignisse und der Anzahl der protokollierten Tage durchgeführt.

Ein Hauptergebnis dieser Arbeit ist, dass im ersten Lebensjahr aufgetretene gastrointestinale und respiratorische Infektionen an der Entstehung von Inselautoimmunität beteiligt sein könnten.

Bei Inselautoantikörper positiven Kindern der BABYDIÄT-Studie traten vor allem im ersten Lebensjahr signifikant mehr Infektionserkrankungen (p-Wert<0,01), insbesondere des Gastrointestinaltrakts (p-Wert<0,01) und des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges (p-Wert<0,01), im Vergleich zu Inselautoantikörper negativen Kindern auf. Auch unter Berücksichtigung der möglichen Confounder Geschlecht, Geburtsmodus und Risikovarianten des IFIH-1 rs2111485 SNP mittels Cox-Regression zeigte sich ein erhöhtes Risiko für das spätere Auftreten von Inselautoantikörpern durch Infektionen im ersten halben Lebensjahr im Allgemeinen (HR 1,68; 95% CI 1,04 – 2,72) und speziell für Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges (HR 2,72; 95% CI 1,32 – 3,91). Auch im der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres (Infektionserkrankungen jeder Art (HR 1,25; 95% CI 1,06 – 1,47); Infektionen

des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges (HR 1,32; 95% CI 1,08 – 1,61) und in den letzten 6 Monaten vor Serokonversion (Infektionserkrankungen jeder Art (HR 1,17; 95% CI 1,03 – 1,32; Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges (HR 1,42; 95% CI 1,12 – 1,80) ergaben sich signifikante, allerdings etwas schwächere Zusammenhänge. Für das zweite und dritte Lebensjahr ergaben sich keine in sich schlüssigen Ergebnisse. Allgemein waren die Erkrankungsraten und –arten der Kinder des Hochrisikokollektivs für Typ 1 Diabetes mit denen der gleichaltrigen Normalbevölkerung vergleichbar.

Diese Befunde sprechen dafür, dass Infektionen, besonders mit den Erregern von Gastrointestinalen Infektionen und Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges, im ersten Lebensjahr für das Auftreten von Inselautoimmunität in einem Kollektiv mit genetischer und familiärer Prädisposition mitverantwortlich sein könnten.

Um den möglichen Erregerkreis weiter einzuschränken, wurden die Infektionen des Respirationstraktes, des HNO-Bereichs und des Auges detailliert untersucht. Es zeigte sich, dass Infektionen der oberen Atemwege (p -Wert=0,01; erstes halbes Lebensjahr HR 2,02; 95% CI 1,10 – 3,72) und dabei die akute Rhinopharyngitis (p -Wert<0,01) für die Ergebnisse verantwortlich waren. Da vor allem Rotaviren und Enteroviren Gastrointestinale Infektionen und Infektionen der oberen Atemwege bzw. akute Rhinopharyngitiden auslösen, sind die Ergebnisse dieser Arbeit konkordant mit der derzeitigen Studienlage, der zufolge besonders das enterovirale Coxsackie B4 Virus, aber auch Rotaviren, eine Korrelation mit dem Auftreten von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes aufweisen. Leider konnte aufgrund der anamnestischen Datenerfassung in der Studie kein eindeutiger Erregernachweis vorgenommen werden.

Inselautoimmunität tritt bevorzugt in den ersten 2 Lebensjahren auf. In dieser Arbeit konnte das erste Lebensjahr als sensible Phase der virusinduzierten Pathogenese bestimmt werden. Schärfer eingrenzen ließ sich das Zeitintervall nicht.

Des Weiteren wurde die Fragestellung untersucht, ob Fieber mit seinem nachgewiesenen starkem Effekt auf das Immunsystem in den ersten 3 Lebensjahren ebenfalls mit dem Auftreten von Inselautoimmunität korreliert. Inselautoantikörper positive Kinder wiesen signifikant mehr Fieberereignisse in den ersten 3 Lebensjahren auf als negative Kinder (p -Wert<0,01 für die gesamten Fieberereignisse) und Fieber erhöhte zudem in den letzten Monaten vor Serokonversion die Wahrscheinlichkeit für das baldige Auftreten von Inselautoantikörpern (HR 1,15; 95% CI 1,07 – 1,23). Fieber ist folglich als prognostisch ungünstig zu werten. Die Ähnlichkeiten der Inzidenzraten von fieberhaften Infekten und Fieberereignissen und das meist infektionsbedingte Auftreten von Fieber, weisen darauf hin, dass das Auftreten von Fieber in der BABYDIÄT-Studie vornehmlich das Symptom einer Infektion darstellte und wahrscheinlich selbst keinen diabetogenen Effekt vermittelte. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Fieber keinen

modulierenden Einfluss auf die Korrelation von Infektionen und Inselautoimmunität nahm, da gleichermaßen fieberhafte und nicht fieberhafte Infektionen mit dem Auftreten von Inselautoantikörpern assoziiert waren.

Die Ergebnisse wurden in Hinblick auf bereits bestehende Modelle über die virusinduzierte Pathogenese von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes bewertet, um den möglichen Pathomechanismus einzugrenzen. Das vermehrte Auftreten von Infektionen und Fieber sowohl im ersten Lebensjahr, als auch in den letzten Monaten vor Serokonversion war prognostisch ungünstig für das spätere Auftreten von Inselautoantikörpern. Ob die risikosteigernden Effekte dabei über einen kurzen Zeitraum gemäß des „short term impact“ Modells, oder langfristig gemäß der „fertile field“ Hypothese vermittelt wurden, ließ sich anhand der Daten nicht klar abgrenzen. Das signifikant gehäufte Auftreten von Infektionen im ersten Lebensjahr und in den letzten Monaten vor dem Ereignis war mit Serokonversionen zu verschiedensten Zeitpunkten assoziiert. Der Einfluss von Infektionen könnte somit kurzfristig gewesen sein, andererseits zur Entstehung eines suszeptiblen Immunstatus im Sinne eines „fertile field“ geführt haben, was das Risiko für das Auftreten von Inselautoimmunität langfristig beeinflusst haben könnte. Die Hygiene Hypothese, die von einem protektiven Effekt von frühkindlichen Infektionen auf das Auftreten von Autoimmunerkrankungen ausgeht, erscheint hingegen auf Grund der vorliegenden Analysen fraglich.

Ein Confounding des Geschlechts, Geburtsweges und IFIH-1 rs2111485 SNP auf die Korrelation von Infektionen bzw. Fieber und Inselautoimmunität über Beeinflussung der Infektionsanfälligkeit konnte nicht gezeigt werden. Bei weiblichem Geschlecht bleibt es fraglich. Die Merkmale waren zwischen Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern gleichverteilt.

Diese Arbeit zeigt, dass frühkindliche gastrointestinale und respiratorische Infektionen an dem späteren Auftreten von Inselautoimmunität in einem Kollektiv mit genetischer und familiärer Prädisposition beteiligt sein könnten. Für einen möglichen präventiven Ansatz ist ebenfalls wichtig zu wissen, dass das erste Lebensjahr die sensible Phase für die infektinduzierte Entstehung von Inselautoimmunität zu sein scheint.

Als möglichen Ansatz der Primärprävention lässt sich eine Impfeempfehlung gegen diabetogene Viren in frühesten Kindheit bei Kindern mit einem Hochrisikoprofil für Typ 1 Diabetes ableiten. Zum Teil gibt es bereits aus anderen Gründen des Infektionsschutzes Impfeempfehlungen gegen diabetogene Viren, wie zum Beispiel Rota- und Rubellaviren. Gegen Enteroviren, mit Ausnahme des Poliovirus, stehen bislang keine Impfstoffe zur Verfügung.

Infektionen können jedoch nicht als alleinige Auslöser von Inselautoimmunität oder Typ 1 Diabetes betrachtet werden, da es viele Studien gibt, die den diabetogenen Einfluss anderer

Umweltfaktoren, zum Beispiel der Ernährung, wie auch ein mögliches Zusammenspiel solcher Faktoren belegen.

In der BABYDIÄT-Studie nahm leider die Dokumentationsgüte und Studientreue mit zunehmender Studiendauer durch die hohen Anforderungen an die Dokumentation der Krankheitstage ab, so dass die statistische Power der Analysen teilweise gering war. Ebenso waren die Diagnosestellung der Erkrankungen durch die Eltern und das Fehlen eines genauen Erregernachweises kritisch zu werten. Die Fallzahlen waren teilweise gering, allerdings machten es die intensive Studienbetreuung und Einschlusskriterien bei einer derartigen Studie schwierig, mehr Probanden einzuschließen. Aufgrund der vielen durchgeführten statistischen Tests wurden die signifikanten Ergebnisse aufgrund der Gefahr von multiplen Testen nicht einzeln bewertet, sondern eher auf allgemeine Muster geachtet.

Es ist folglich wichtig, die Ergebnisse dieser Arbeit in prospektiven Studien mit hoher Fallzahl zu bestätigen und zu untersuchen, wie sich verschiedene Umweltfaktoren in der Pathogenese von Typ 1 Diabetes gegenseitig beeinflussen. Die seit 2004 durchgeführte TEDDY-Studie (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) erfasst multiple Umweltfaktoren und demographische Daten und wird so neue Erkenntnisse über die exogen ausgelöste Pathogenese von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes erbringen.

Literaturverzeichnis

- Achenbach, P., Bonifacio, E., and Ziegler, A.G.** Predicting type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* **5** (2005) 98-103
- Achenbach, P., Pan, L., and Ziegler, A.G.** Frühdiagnostik bei Typ-1-Diabetes. *Der Diabetologe* **4** (2008a) 47-58
- Achenbach, P., Krause, S., and Ziegler, A.G.** Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 1 – Update 2010. *Diabetologie* **5** (2010) R29-R46
- Achenbach, P., Koczwara, K., Knopff, A., Naserke, H., Ziegler, A.G., and Bonifacio, E.** Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest* **114** (2004a) 589-597
- Achenbach, P., Bonifacio, E., Williams, A.J., Ziegler, A.G., Gale, E.A., Bingley, P.J., and ENDIT Group.** Autoantibodies to IA-2beta improve diabetes risk assessment in high-risk relatives. *Diabetologia* **51** (2008b) 488-492
- Achenbach, P., Warncke, K., Reiter, J., Naserke, H.E., Williams, A.J., Bingley, P.J., Bonifacio, E., and Ziegler, A.G.** Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of islet autoantibody characteristics. *Diabetes* **53** (2004b) 384-392
- Achenbach, P., Lampasona, V., Landherr, U., Koczwara, K., Krause, S., Grallert, H., Winkler, C., Pfluger, M., Illig, T., Bonifacio, E., and Ziegler, A.G.** Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1 diabetes risk. *Diabetologia* **52** (2009) 1881-1888
- Adams, S.F.** The seasonal variation in the onset of acute diabetes. *Arch Intern Med* **37** (1926) 861-862
- Akerblom, H.K., and Knip, M.** Putative environmental factors in Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Rev* **14** (1998) 31-67
- Akerblom, H.K., Vaarala, O., Hyoty, H., Ilonen, J., and Knip, M.** Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *Am J Med Genet* **115** (2002) 18-29
- Al Alwan, I., Bin Dajim, N., Jawdat, D., Tamimi, W., Al Ahmdi, R., and Albuhairan, F.** Prevalence of autoantibodies in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci* **69** (2012) 31-33
- Alejandro, R., Shienvold, F.L., Hajek, S.V., Ryan, U., Miller, J., and Mintz, D.H.** Immunocytochemical localization of HLA-DR in human islets of Langerhans. *Diabetes* **31** Suppl 4 (1982) 17-22
- Alesana-Slater, J., Ritchie, S.R., Heffernan, H., Camp, T., Richardson, A., Herbison, P., and Norris, P.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Samoa, 2007-2008. *Emerg Infect Dis* **17** (2011) 1023-1029
- Allen, J., and Hector, D.** Benefits of breastfeeding. *N S W Public Health Bull* **16** (2005) 42-46
- Anderson, M.S., and Bluestone, J.A.** The NOD mouse: a model of immune dysregulation. *Annu Rev Immunol* **23** (2005) 447-485
- Andersson, C., Vaziri-Sani, F., Delli, A., Lindblad, B., Carlsson, A., Forsander, G., Ludvigsson, J., Marcus, C., Samuelsson, U., Ivarsson, S., Lernmark, A., Larsson, H.E., and Study Group TB.** Triple specificity of ZnT8 autoantibodies in relation to HLA and other islet autoantibodies in childhood and adolescent type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* (2012)
- Andreoletti, L., Hober, D., Hober-Vandenbergh, C., Belaich, S., Vantyghe, M.C., Lefebvre, J., and Wattré, P.** Detection of coxsackie B virus RNA sequences in whole blood samples from adult patients at the onset of type I diabetes mellitus. *J Med Virol* **52** (1997) 121-127
- Azevedo, A.M., Durigon, E.L., Okasima, V., Queiroz, D.A., de Moraes-Vasconcelos, D., Duarte, A.J., and Grumach, A.S.** Detection of influenza, parainfluenza, adenovirus and respiratory syncytial virus during asthma attacks in children older than 2 years old. *Allergol Immunopathol (Madr)* **31** (2003) 311-317

- Azzimondi, G., Bassein, L., Nonino, F., Fiorani, L., Vignatelli, L., Re, G., and D'Alessandro, R.** Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. *Stroke* **26** (1995) 2040-2043
- Bach, J.F.** Protective role of infections and vaccinations on autoimmune diseases. *J Autoimmun* **16** (2001) 347-353
- Bach, J.F.** The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* **347** (2002) 911-920
- Baekkeskov, S., Aanstoot, H.J., Christgau, S., Reetz, A., Solimena, M., Cascalho, M., Folli, F., Richter-Olesen, H., and De Camilli, P.** Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* **347** (1990) 151-156
- Bager, P., Wohlfahrt, J., and Westergaard, T.** Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* **38** (2008) 634-642
- Baisch, J.M., Weeks, T., Giles, R., Hoover, M., Stastny, P., and Capra, J.D.** Analysis of HLA-DQ genotypes and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **322** (1990) 1836-1841
- Banerjee, I., Ramani, S., Primrose, B., Moses, P., Iturriza-Gomara, M., Gray, J.J., Jaffar, S., Monica, B., Muliylil, J.P., Brown, D.W., Estes, M.K., and Kang, G.** Comparative study of the epidemiology of rotavirus in children from a community-based birth cohort and a hospital in South India. *J Clin Microbiol* **44** (2006) 2468-2474
- Baqui, A.H., Rahman, M., Zaman, K., El Arifeen, S., Chowdhury, H.R., Begum, N., Bhattacharya, G., Chotani, R.A., Yunus, M., Santosham, M., and Black, R.E.** A population-based study of hospital admission incidence rate and bacterial aetiology of acute lower respiratory infections in children aged less than five years in Bangladesh. *J Health Popul Nutr* **25** (2007) 179-188
- Barker, J.M., Barriga, K.J., Yu, L., Miao, D., Erlich, H.A., Norris, J.M., Eisenbarth, G.S., Rewers, M., and Diabetes Autoimmunity Study in the Young.** Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab* **89** (2004) 3896-3902
- Barrett, J.C., Clayton, D.G., Concannon, P., Akolkar, B., Cooper, J.D., Erlich, H.A., Julier, C., Morahan, G., Nerup, J., Nierras, C., Plagnol, V., Pociot, F., Schuilenburg, H., Smyth, D.J., Stevens, H., Todd, J.A., Walker, N.M., Rich, S.S., and Type 1 Diabetes Genetics, C.** Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* **41** (2009) 703-707
- Benbassat, J., Gefel, D., Larholt, K., Sukenik, S., Morgenstern, V., and Zlotnick, A.** Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis. A computer-assisted analysis of ninety-two cases. *Arthritis Rheum* **28** (1985) 249-255
- Bennett, I.L., Jr., and Nicastrì, A.** Fever as a mechanism of resistance. *Bacteriol Rev* **24** (1960) 16-34
- Benoist, C., and Mathis, D.** Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry? *Nat Immunol* **2** (2001) 797-801
- Bhan, M.K., Bhandari, N., Sazawal, S., Clemens, J., Raj, P., Levine, M.M., and Kaper, J.B.** Descriptive epidemiology of persistent diarrhoea among young children in rural northern India. *Bull World Health Organ* **67** (1989) 281-288
- Billaud, G., Peny, S., Legay, V., Lina, B., and Valette, M.** Detection of rhinovirus and enterovirus in upper respiratory tract samples using a multiplex nested PCR. *J Virol Methods* **108** (2003) 223-228
- Bishop, R.F., Unicomb, L.E., and Barnes, G.L.** Epidemiology of rotavirus serotypes in Melbourne, Australia, from 1973 to 1989. *J Clin Microbiol* **29** (1991) 862-868
- Boerner, B.P., and Sarvetnick, N.E.** Type 1 diabetes: role of intestinal microbiome in humans and mice. *Ann N Y Acad Sci* **1243** (2011) 103-118
- Bonifacio, E., Lampasona, V., and Bingley, P.J.** IA-2 (islet cell antigen 512) is the primary target of humoral autoimmunity against type 1 diabetes-associated tyrosine phosphatase autoantigens. *J Immunol* **161** (1998) 2648-2654

- Bonifacio, E., Hummel, M., Walter, M., Schmid, S., and Ziegler, A.G.** IDDM1 and multiple family history of type 1 diabetes combine to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* **27** (2004) 2695-2700
- Bonifacio, E., Warncke, K., Winkler, C., Wallner, M., and Ziegler, A.G.** Cesarean section and interferon-induced helicase gene polymorphisms combine to increase childhood type 1 diabetes risk. *Diabetes* **60** (2011) 3300-3306
- Bonifacio, E., Pfluger, M., Marienfeld, S., Winkler, C., Hummel, M., and Ziegler, A.G.** Maternal type 1 diabetes reduces the risk of islet autoantibodies: relationships with birthweight and maternal HbA(1c). *Diabetologia* **51** (2008) 1245-1252
- Bonifacio, E., Yu, L., Williams, A.K., Eisenbarth, G.S., Bingley, P.J., Marcovina, S.M., Adler, K., Ziegler, A.G., Mueller, P.W., Schatz, D.A., Krischer, J.P., Steffes, M.W., and Akolkar, B.** Harmonization of glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2 autoantibody assays for national institute of diabetes and digestive and kidney diseases consortia. *J Clin Endocrinol Metab* **95** (2010) 3360-3367
- Borchers, A.T., Uiibo, R., and Gershwin, M.E.** The geoepidemiology of type 1 diabetes. *Autoimmun Rev* **9** (2010) A355-365
- Bottazzo, G.F., Florin-Christensen, A., and Doniach, D.** Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* **2** (1974) 1279-1283
- Bragg, F., Cromwell, D.A., Edozien, L.C., Gurol-Urganci, I., Mahmood, T.A., Templeton, A., and van der Meulen, J.H.** Variation in rates of caesarean section among English NHS trusts after accounting for maternal and clinical risk: cross sectional study. *BMJ* **341** (2010) c5065
- Brugman, S., Klatter, F.A., Visser, J.T., Wildeboer-Veloo, A.C., Harmsen, H.J., Rozing, J., and Bos, N.A.** Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia* **49** (2006) 2105-2108
- Bryant, R.E., Hood, A.F., Hood, C.E., and Koenig, M.G.** Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. *Arch Intern Med* **127** (1971) 120-128
- Calder, P.C.** Immunoregulatory and antiinflammatory effects of n-3 poly-unsaturated fatty acids. *Braz J Med Biol Res* **31** (1998) 467-490
- Cardwell, C.R., Carson, D.J., and Patterson, C.C.** No association between routinely recorded infections in early life and subsequent risk of childhood-onset Type 1 diabetes: a matched case-control study using the UK General Practice Research Database. *Diabet Med* **25** (2008a) 261-267
- Cardwell, C.R., Stene, L.C., Joner, G., Cinek, O., Svensson, J., Goldacre, M.J., Parslow, R.C., Pozzilli, P., Brigis, G., Stoyanov, D., Urbonaite, B., Sipetic, S., Schober, E., Ionescu-Tirgoviste, C., Devoti, G., de Beaufort, C.E., Buschard, K., and Patterson, C.C.** Cesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* **51** (2008b) 726-735
- Cavallo, M.G., Baroni, M.G., Toto, A., Gearing, A.J., Forsey, T., Andreani, D., Thorpe, R., and Pozzilli, P.** Viral infection induces cytokine release by beta islet cells. *Immunology* **75** (1992) 664-668
- Cerna, M.** Genetics of autoimmune diabetes mellitus. *Wien Med Wochenschr* **158** (2008) 2-12
- Champsaur, H.F., Bottazzo, G.F., Bertrams, J., Assan, R., and Bach, C.** Virologic, immunologic, and genetic factors in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* **100** (1982) 15-20
- Cehadeh, W., Kerr-Conte, J., Pattou, F., Alm, G., Lefebvre, J., Wattre, P., and Hober, D.** Persistent infection of human pancreatic islets by coxsackievirus B is associated with alpha interferon synthesis in beta cells. *J Virol* **74** (2000a) 10153-10164
- Cehadeh, W., Weill, J., Vantyghem, M.C., Alm, G., Lefebvre, J., Wattre, P., and Hober, D.** Increased level of interferon-alpha in blood of patients with insulin-dependent diabetes mellitus: relationship with coxsackievirus B infection. *J Infect Dis* **181** (2000b) 1929-1939

- Chen, B.H., Chung, S.B., Chiang, W., and Chao, M.C.** GAD65 antibody prevalence and association with thyroid antibodies, HLA-DR in Chinese children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* **54** (2001) 27-32
- Chikazawa, K., Okusa, H., Minakami, H., Kimura, K., Araki, S., and Tamada, T.** [Acute onset of insulin-dependent diabetes mellitus caused by Epstein-Barr virus infection]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* **37** (1985) 453-456
- Christen, U., and von Herrath, M.G.** Induction, acceleration or prevention of autoimmunity by molecular mimicry. *Mol Immunol* **40** (2004) 1113-1120
- Christen, U., McGavern, D.B., Luster, A.D., von Herrath, M.G., and Oldstone, M.B.** Among CXCR3 chemokines, IFN-gamma-inducible protein of 10 kDa (CXC chemokine ligand (CXCL) 10) but not monokine induced by IFN-gamma (CXCL9) imprints a pattern for the subsequent development of autoimmune disease. *J Immunol* **171** (2003) 6838-6845
- Christen, U., Benke, D., Wolfe, T., Rodrigo, E., Rhode, A., Hughes, A.C., Oldstone, M.B., and von Herrath, M.G.** Cure of prediabetic mice by viral infections involves lymphocyte recruitment along an IP-10 gradient. *J Clin Invest* **113** (2004) 74-84
- Christie, M.R., Roll, U., Payton, M.A., Hatfield, E.C., and Ziegler, A.G.** Validity of screening for individuals at risk for type I diabetes by combined analysis of antibodies to recombinant proteins. *Diabetes Care* **20** (1997) 965-970
- Christie, M.R., Genovese, S., Cassidy, D., Bosi, E., Brown, T.J., Lai, M., Bonifacio, E., and Bottazzo, G.F.** Antibodies to islet 37k antigen, but not to glutamate decarboxylase, discriminate rapid progression to IDDM in endocrine autoimmunity. *Diabetes* **43** (1994) 1254-1259
- Chung, Y.H., Jun, H.S., Son, M., Bao, M., Bae, H.Y., Kang, Y., and Yoon, J.W.** Cellular and molecular mechanism for Kilham rat virus-induced autoimmune diabetes in DR-BB rats. *J Immunol* **165** (2000) 2866-2876
- Classen, J.B., and Classen, D.C.** Vaccines modulate IDDM. *Diabetologia* **39** (1996) 500-502
- Colman, P.G., McNair, P.D., Gellert, S., Kewming, K., Schmidli, R.S., Steele, C.E., and Harrison, L.C.** Development of autoantibodies to islet antigens during childhood: implications for preclinical type 1 diabetes screening. *Pediatr Diabetes* **3** (2002) 144-148
- Concannon, P., Erlich, H.A., Julier, C., Morahan, G., Nerup, J., Pociot, F., Todd, J.A., Rich, S.S., and Type 1 Diabetes Genetics Consortium.** Type 1 diabetes: evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. *Diabetes* **54** (2005) 2995-3001
- Conrad, B., Weissmahr, R.N., Bon, i.J., Arcari, R., Schupbach, J., and Mach, B.A.** A Human Endogenous Retroviral Superantigen as Candidate Autoimmune Gene in Type I Diabetes. *Cell* **90** (1997) 303-313
- Cooke, A.** Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: how might infection modulate the onset of type 1 diabetes? *Immunology* **126** (2009) 12-17
- Coulson, B.S., Witterick, P.D., Tan, Y., Hewish, M.J., Mountford, J.N., Harrison, L.C., and Honeyman, M.C.** Growth of rotaviruses in primary pancreatic cells. *J Virol* **76** (2002) 9537-9544
- Culina, S., and Mallone, R.** Pathogenic and regulatory T cells in type 1 diabetes: losing self-control, restoring it, and how to take the temperature. *Curr Diab Rep* **11** (2011) 426-433
- Culine, S., Bekradda, M., Kramar, A., Rey, A., Escudier, B., and Droz, J.P.** Prognostic factors for survival in patients with brain metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* **83** (1998) 2548-2553
- Cunha, B.A.** With sepsis: If fever is good, then hypothermia is bad! *Crit Care Med* **40** (2012a) 2926
- Cunha, B.A.** Fever myths and misconceptions: the beneficial effects of fever as a critical component of host defenses against infection. *Heart Lung* **41** (2012b) 99-101; author reply 199
- Cunningham, M.W.** Autoimmunity and molecular mimicry in the pathogenesis of post-streptococcal heart disease. *Front Biosci* **8** (2003) s533-543

- Dahlquist, G., and Kallen, B.** Maternal-child blood group incompatibility and other perinatal events increase the risk for early-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* **35** (1992) 671-675
- Dahlquist, G., Frisk, G., Ivarsson, S.A., Svanberg, L., Forsgren, M., and Diderholm, H.** Indications that maternal coxsackie B virus infection during pregnancy is a risk factor for childhood-onset IDDM. *Diabetologia* **38** (1995) 1371-1373
- Dahlquist, G.G.** Viruses and other perinatal exposures as initiating events for beta-cell destruction. *Ann Med* **29** (1997) 413-417
- Dahlquist, G.G., Forsberg, J., Hagenfeldt, L., Boman, J., and Juto, P.** Increased prevalence of enteroviral RNA in blood spots from newborn children who later developed type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Diabetes Care* **27** (2004) 285-286
- Delovitch, T.L., and Singh, B.** The nonobese diabetic mouse as a model of autoimmune diabetes: immune dysregulation gets the NOD. *Immunity* **7** (1997) 727-738
- Derya, A., Necmi, A., Emre, A., and Akgun, Y.** Decline of maternal hepatitis a antibodies during the first 2 years of life in infants born in Turkey. *Am J Trop Med Hyg* **73** (2005) 457-459
- DeStefano, F., Mullooly, J.P., Okoro, C.A., Chen, R.T., Marcy, S.M., Ward, J.I., Vadheim, C.M., Black, S.B., Shinefield, H.R., Davis, R.L., Bohlke, K., and Vaccine Safety Datalink Team.** Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* **108** (2001) E112
- Diamond Project Group.** Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* **23** (2006) 857-866
- Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., and Knight, R.** Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107** (2010) 11971-11975
- Dorman, J.S., McCarthy, J., O'Leary, L., and Koehler, A.N.** Chapter 8: Risk Factors for Insulin-Dependent Diabetes In *Diabetes in America* in "Diabetes in America". National Diabetes Data Group, Bethesda (1995) 165 - 176
- Dotta, F., Censini, S., van Halteren, A.G., Marselli, L., Masini, M., Dionisi, S., Mosca, F., Boggi, U., Muda, A.O., Prato, S.D., Elliott, J.F., Covacci, A., Rappuoli, R., Roep, B.O., and Marchetti, P.** Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104** (2007) 5115-5120
- Downes, K., Pekalski, M., Angus, K.L., Hardy, M., Nutland, S., Smyth, D.J., Walker, N.M., Wallace, C., and Todd, J.A.** Reduced expression of IFIH1 is protective for type 1 diabetes. *PLoS One* **5** (2010) e12646
- Duderstadt, S.K., Rose, C.E., Jr., Real, T.M., Sabatier, J.F., Stewart, B., Ma, G., Yerubandi, U.D., Eick, A.A., Tokars, J.I., and McNeil, M.M.** Vaccination and risk of type 1 diabetes mellitus in active component U.S. Military, 2002-2008. *Vaccine* **30** (2012) 813-819
- Eehalt, S., Dietz, K., Willasch, A.M., Neu, A., and Baden-Wurttemberg Diabetes Incidence Registry (DIARY) Group.** Epidemiological perspectives on type 1 diabetes in childhood and adolescence in germany: 20 years of the Baden-wurttemberg Diabetes Incidence Registry (DIARY). *Diabetes Care* **33** (2010) 338-340
- Eehalt, S., Blumenstock, G., Willasch, A.M., Hub, R., Ranke, M.B., Neu, A., and Baden-Wurttemberg, D.I.-s.G.** Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany. *Diabet Med* **25** (2008) 755-757
- Eisenbarth, G.S.** Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **92** (2007) 2403-2407
- Elfaitouri, A., Berg, A.K., Frisk, G., Yin, H., Tuvemo, T., and Blomberg, J.** Recent enterovirus infection in type 1 diabetes: evidence with a novel IgM method. *J Med Virol* **79** (2007) 1861-1867
- Emery, L.M., Babu, S., Bugawan, T.L., Norris, J.M., Erlich, H.A., Eisenbarth, G.S., and Rewers, M.** Newborn HLA-DR,DQ genotype screening: age- and ethnicity-specific type 1 diabetes risk estimates. *Pediatr Diabetes* **6** (2005) 136-144

- English, M., Berkley, J., Mwangi, I., Mohammed, S., Ahmed, M., Osier, F., Muturi, N., Ogotu, B., Marsh, K., and Newton, C.R.J.C.** Hypothetical performance of syndrome-based management of acute paediatric admissions of children aged more than 60 days in a Kenyan district hospital. *Bulletin of the World Health Organization* **81** (2003) 166 - 173
- Erlich, H., Valdes, A.M., Noble, J., Carlson, J.A., Varney, M., Concannon, P., Mychaleckyj, J.C., Todd, J.A., Bonella, P., Fear, A.L., Lavant, E., Louey, A., Moonsamy, P., and Type 1 Diabetes Genetics Consortium.** HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* **57** (2008) 1084-1092
- Feng, Q., Hato, S.V., Langereis, M.A., Zoll, J., Virgen-Slane, R., Peisley, A., Hur, S., Semler, B.L., van Rij, R.P., and van Kuppeveld, F.J.** MDA5 Detects the Double-Stranded RNA Replicative Form in Picornavirus-Infected Cells. *Cell Rep* **2** (2012) 1187-1196
- Foulis, A.K., Farquharson, M.A., and Meager, A.** Immunoreactive alpha-interferon in insulin-secreting beta cells in type 1 diabetes mellitus. *Lancet* **2** (1987a) 1423-1427
- Foulis, A.K., Farquharson, M.A., and Hardman, R.** Aberrant expression of class II major histocompatibility complex molecules by B cells and hyperexpression of class I major histocompatibility complex molecules by insulin containing islets in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* **30** (1987b) 333-343
- Foulis, A.K., Liddle, C.N., Farquharson, M.A., Richmond, J.A., and Weir, R.S.** The histopathology of the pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia* **29** (1986) 267-274
- Frisk, G., Friman, G., Tuvemo, T., Fohlman, J., and Diderholm, H.** Coxsackie B virus IgM in children at onset of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: evidence for IgM induction by a recent or current infection. *Diabetologia* **35** (1992) 249-253
- Fruhvirth, M., Karmaus, W., Moll-Schuler, I., Brosi, S., and Mutz, I.** A prospective evaluation of community acquired gastroenteritis in paediatric practices: impact and disease burden of rotavirus infection. *Arch Dis Child* **84** (2001) 393-397
- Füchtenbusch, M., and Ziegler, A.G.** Umweltfaktoren in der Pathogenese des Typ-1-Diabetes. *Diabetes und Stoffwechsel* **4** (1995) 369-377
- Gale, E.A.** The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes* **51** (2002) 3353-3361
- Gale, E.A., and Gillespie, K.M.** Diabetes and gender. *Diabetologia* **44** (2001) 3-15
- Gamble, D.R., and Taylor, K.W.** Seasonal incidence of diabetes mellitus. *Br Med* **13** (1969) 631-633
- Gamble, D.R., Taylor, K.W., and Cumming, H.** Coxsackie viruses and diabetes mellitus. *Br Med J* **4** (1973) 260-262
- Gamble, D.R., Kinsley, M.L., FitzGerald, M.G., Bolton, R., and Taylor, K.W.** Viral antibodies in diabetes mellitus. *Br Med J* **3** (1969) 627-630
- Gibbon, C., Smith, T., Egger, P., Betts, P., and Phillips, D.** Early infection and subsequent insulin dependent diabetes. *Arch Dis Child* **77** (1997) 384-385
- Gillespie, K.M., Gale, E.A., and Bingley, P.J.** High familial risk and genetic susceptibility in early onset childhood diabetes. *Diabetes* **51** (2002) 210-214
- Gillespie, K.M., Bain, S.C., Barnett, A.H., Bingley, P.J., Christie, M.R., Gill, G.V., and Gale, E.A.** The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* **364** (2004) 1699-1700
- Ginsberg-Fellner, F., Witt, M.E., Yagihashi, S., Dobersen, M.J., Taub, F., Fedun, B., McEvoy, R.C., Roman, S.H., Davies, R.G., Cooper, L.Z., and et al.** Congenital rubella syndrome as a model for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: increased prevalence of islet cell surface antibodies. *Diabetologia* **27 Suppl** (1984) 87-89
- Gladisch, R., Hofmann, W., and Waldherr, R.** [Myocarditis and insulinitis following coxsackie virus infection]. *Z Kardiol* **65** (1976) 837-849

- Gold, B.D., Khanna, B., Huang, L.M., Lee, C.Y., and Banatvala, N.** Helicobacter pylori acquisition in infancy after decline of maternal passive immunity. *Pediatr Res* **41** (1997) 641-646
- Gorus, F.K., Vandewalle, C.L., Dorchy, H., Van Crombrugge, P., Schuit, F.C., and Pipeleers, D.G.** Influence of age on the associations among insulin autoantibodies, islet cell antibodies, and HLA DAQ1*0301-DQB1*0302 in siblings of patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Belgian Diabetes Registry. *J Clin Endocrinol Metab* **78** (1994) 1172-1178
- Graham, K.L., Sanders, N., Tan, Y., Allison, J., Kay, T.W., and Coulson, B.S.** Rotavirus infection accelerates type 1 diabetes in mice with established insulinitis. *J Virol* **82** (2008) 6139-6149
- Graham, N.M., Burrell, C.J., Douglas, R.M., Debelle, P., and Davies, L.** Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis* **162** (1990) 1277-1282
- Graves, P.M., Norris, J.M., Pallansch, M.A., Gerling, I.C., and Rewers, M.** The role of enteroviral infections in the development of IDDM: limitations of current approaches. *Diabetes* **46** (1997) 161-168
- Graves, P.M., Barriga, K.J., Norris, J.M., Hoffman, M.R., Yu, L., Eisenbarth, G.S., and Rewers, M.** Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity. *Diabetes Care* **22** (1999) 1694-1697
- Green, A., Patterson, C.C., and EURODIAB TIGER Study Group. Europe Diabetes.** Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* **44** (2001) B3-8
- Grehn, F.** Augenheilkunde. Springer Medizin Verlag, Berlin Heidelberg, 2008
- Gronlund, M.M., Lehtonen, O.P., Eerola, E., and Kero, P.** Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **28** (1999a) 19-25
- Gronlund, M.M., Nuutila, J., Pelto, L., Lilius, E.M., Isolauri, E., Salminen, S., Kero, P., and Lehtonen, O.P.** Mode of delivery directs the phagocyte functions of infants for the first 6 months of life. *Clin Exp Immunol* **116** (1999b) 521-526
- Gruber, C., Keil, T., Kulig, M., Roll, S., Wahn, U., Wahn, V., and MAS-90 Study Group.** History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* **19** (2008) 505-512
- Grubin, C.E., Daniels, T., Toivola, B., Landin-Olsson, M., Hagopian, W.A., Li, L., Karlsen, A.E., Boel, E., Michelsen, B., and Lernmark, A.** A novel radioligand binding assay to determine diagnostic accuracy of isoform-specific glutamic acid decarboxylase antibodies in childhood IDDM. *Diabetologia* **37** (1994) 344-350
- Hamalainen, A.M., Ronkainen, M.S., Akerblom, H.K., and Knip, M.** Postnatal elimination of transplacentally acquired disease-associated antibodies in infants born to families with type 1 diabetes. The Finnish TRIGR Study Group. Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk. *J Clin Endocrinol Metab* **85** (2000) 4249-4253
- Hanninen, A., Jalkanen, S., Salmi, M., Toikkanen, S., Nikolakaras, G., and Simell, O.** Macrophages, T cell receptor usage, and endothelial cell activation in the pancreas at the onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* **90** (1992) 1901-1910
- Harjutsalo, V., Podar, T., and Tuomilehto, J.** Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes* **54** (2005) 563-569
- Harjutsalo, V., Sjoberg, L., and Tuomilehto, J.** Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* **371** (2008) 1777-1782
- Harrison, L.C., and Honeyman, M.C.** Cow's milk and type 1 diabetes: the real debate is about mucosal immune function. *Diabetes* **48** (1999) 1501-1507
- Hasday, J.D., Fairchild, K.D., and Shanholtz, C.** The role of fever in the infected host. *Microbes Infect* **2** (2000) 1891-1904
- Hauner, H.** Diabetesesepidemie und Dunkelziffer in "Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2012". Kirchheim + Co GmbH, Mainz (2012) 8 - 13
- Helmke, K., Otten, A., and Willems, W.** Islet cell antibodies in children with mumps infection. *Lancet* **2** (1980) 211-212

- Hemminki, K., Li, X., Sundquist, J., and Sundquist, K.** Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia* **52** (2009) 1820-1828
- Herold, G.** *Innere Medizin.* Herold, G., Köln, 2013
- Hiltunen, M., Hyoty, H., Knip, M., Ilonen, J., Reijonen, H., Vahasalo, P., Roivainen, M., Lonrot, M., Leinikki, P., Hovi, T., and Akerblom, H.K.** Islet cell antibody seroconversion in children is temporally associated with enterovirus infections. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *J Infect Dis* **175** (1997) 554-560
- Hindersson, M., Elshebani, A., Orn, A., Tuvemo, T., and Frisk, G.** Simultaneous type 1 diabetes onset in mother and son coincident with an enteroviral infection. *J Clin Virol* **33** (2005) 158-167
- Hirai, H., Kaino, Y., Ito, T., and Kida, K.** Analysis of cytokine mRNA expression in pancreatic islets of nonobese diabetic mice. *J Pediatr Endocrinol Metab* **13** (2000) 91-98
- Hober, D., Chehadeh, W., Bouzidi, A., and Wattre, P.** Antibody-dependent enhancement of coxsackievirus B4 infectivity of human peripheral blood mononuclear cells results in increased interferon-alpha synthesis. *J Infect Dis* **184** (2001) 1098-1108
- Honeyman, M.** How robust is the evidence for viruses in the induction of type 1 diabetes? *Curr Opin Immunol* **17** (2005) 616-623
- Honeyman, M.C., Coulson, B.S., Stone, N.L., Gellert, S.A., Goldwater, P.N., Steele, C.E., Couper, J.J., Tait, B.D., Colman, P.G., and Harrison, L.C.** Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* **49** (2000) 1319-1324
- Horwitz, M.S., Ilic, A., Fine, C., Balasa, B., and Sarvetnick, N.** Coxsackievirus-mediated diabetes: induction requires antigen-presenting cells and is accompanied by phagocytosis of beta cells. *Clin Immunol* **110** (2004) 134-144
- Horwitz, M.S., Bradley, L.M., Harbertson, J., Krahl, T., Lee, J., and Sarvetnick, N.** Diabetes induced by Coxsackie virus: initiation by bystander damage and not molecular mimicry. *Nat Med* **4** (1998) 781-785
- Hou, J., Said, C., Franchi, D., Dockstader, P., and Chatterjee, N.K.** Antibodies to glutamic acid decarboxylase and P2-C peptides in sera from coxsackie virus B4-infected mice and IDDM patients. *Diabetes* **43** (1994) 1260-1266
- Howie, P.W., Forsyth, J.S., Ogston, S.A., Clark, A., and Florey, C.D.** Protective effect of breast feeding against infection. *BMJ* **300** (1990) 11-16
- Hultcrantz, M., Huhn, M.H., Wolf, M., Olsson, A., Jacobson, S., Williams, B.R., Korsgren, O., and Flodstrom-Tullberg, M.** Interferons induce an antiviral state in human pancreatic islet cells. *Virology* **367** (2007) 92-101
- Hummel, M., Fuchtenbusch, M., Schenker, M., and Ziegler, A.G.** No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB Study. *Diabetes Care* **23** (2000) 969-974
- Hummel, M., Bonifacio, E., Schmid, S., Walter, M., Knopff, A., and Ziegler, A.G.** Brief communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* **140** (2004) 882-886
- Hummel, S., and Ziegler, A.G.** Early determinants of type 1 diabetes: experience from the BABYDIAB and BABYDIET studies. *Am J Clin Nutr* **94** (2011) 1821S-1823S
- Hummel, S., Pfluger, M., Hummel, M., Bonifacio, E., and Ziegler, A.G.** Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. *Diabetes Care* **34** (2011) 1301-1305
- Hviid, A., Stellfeld, M., Wohlfahrt, J., and Melbye, M.** Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* **350** (2004) 1398-1404
- Hyoty, H., and Taylor, K.W.** The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* **45** (2002) 1353-1361
- Hyoty, H., Hiltunen, M., Reunanen, A., Leinikki, P., Vesikari, T., Lounamaa, R., Tuomilehto, J., and Akerblom, H.K.** Decline of mumps antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetic children and a plateau in the rising incidence of type 1 diabetes after introduction of the

- mumps-measles-rubella vaccine in Finland. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia* **36** (1993) 1303-1308
- Hyoty, H., Leinikki, P., Reunanen, A., Ilonen, J., Surcel, H.M., Rilva, A., Kaar, M.L., Huupponen, T., Hakulinen, A., Makela, A.L., and et al.** Mumps infections in the etiology of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetes Res* **9** (1988) 111-116
- Hyoty, H., Hiltunen, M., Knip, M., Laakkonen, M., Vahasalo, P., Karjalainen, J., Koskela, P., Roivainen, M., Leinikki, P., Hovi, T., and et al.** A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes* **44** (1995) 652-657
- Hypponen, E., Laara, E., Reunanen, A., Jarvelin, M.R., and Virtanen, S.M.** Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* **358** (2001) 1500-1503
- Hypponen, E., Kenward, M.G., Virtanen, S.M., Piitulainen, A., Virta-Autio, P., Tuomilehto, J., Knip, M., and Akerblom, H.K.** Infant feeding, early weight gain, and risk of type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care* **22** (1999) 1961-1965
- Hyttinen, V., Kaprio, J., Kinnunen, L., Koskenvuo, M., and Tuomilehto, J.** Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes* **52** (2003) 1052-1055
- In't Veld, P.** Insulinitis in human type 1 diabetes: The quest for an elusive lesion. *Islets* **3** (2011) 131-138
- International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas 5th edition. International Diabetes Federation, Brussels (2011)
- International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas 5th edition - 2012 Update. International Diabetes Federation, Brussels (2012)
- Jali, M.V., and Shankar, P.S.** Transient diabetes following chicken pox. *J Assoc Physicians India* **38** (1990) 663-664
- Janeway, C.A., Travers, P., Walport, M., and Shlomchik, M.** *Immunologie.* Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin, 2002
- Jenson, A.B., Rosenberg, H.S., and Notkins, A.L.** Pancreatic islet-cell damage in children with fatal viral infections. *Lancet* **2** (1980) 354-358
- Jiang, Q., Cross, A.S., Singh, I.S., Chen, T.T., Viscardi, R.M., and Hasday, J.D.** Febrile core temperature is essential for optimal host defense in bacterial peritonitis. *Infect Immun* **68** (2000) 1265-1270
- Juhela, S., Hyoty, H., Roivainen, M., Harkonen, T., Putto-Laurila, A., Simell, O., and Ilonen, J.** T-cell responses to enterovirus antigens in children with type 1 diabetes. *Diabetes* **49** (2000) 1308-1313
- Jun, H.S., and Yoon, J.W.** A new look at viruses in type 1 diabetes. *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews* **19** (2002) 8-31
- Kalliora, M.I., Vazeou, A., Delis, D., Bozas, E., Thymelli, I., and Bartsocas, C.S.** Seasonal variation of type 1 diabetes mellitus diagnosis in Greek children. *Hormones (Athens)* **10** (2011) 67-71
- Karounos, D.G., Wolinsky, J.S., and Thomas, J.W.** Monoclonal antibody to rubella virus capsid protein recognizes a beta-cell antigen. *J Immunol* **150** (1993) 3080-3085
- Karvonen, M., Pitkaniemi, J., and Tuomilehto, J.** The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. *Diabetes Care* **22** (1999) 1066-1070
- Karvonen, M., Tuomilehto, J., Libman, I., and LaPorte, R.** A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetologia* **36** (1993) 883-892
- Karvonen, M., Viik-Kajander, M., Moltchanova, E., Libman, I., LaPorte, R., and Tuomilehto, J.** Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* **23** (2000) 1516-1526

- Karvonen, M., Tuomilehto, J., Virtala, E., Pitkaniemi, J., Reunanen, A., Tuomilehto-Wolf, E., and Akerblom, H.K.** Seasonality in the clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Am J Epidemiol* **143** (1996) 167-176
- Kaufman, D.L., Erlander, M.G., Clare-Salzer, M., Atkinson, M.A., MacLaren, N.K., and Tobin, A.J.** Autoimmunity to two forms of glutamic acid decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J clin Invest* **89** (1992) 283-292
- Keating, G.M.** Rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix). *Paediatr Drugs* **8** (2006a) 389-395; discussion 396-387
- Keating, G.M.** Rotavirus vaccine (RotaTeq). *Paediatr Drugs* **8** (2006b) 197-202; discussion 203-194
- Kelleher, S.L., McCormick, N.H., Velasquez, V., and Lopez, V.** Zinc in specialized secretory tissues: roles in the pancreas, prostate, and mammary gland. *Adv Nutr* **2** (2011) 101-111
- Kent, S.C., Chen, Y., Bregoli, L., Clemmings, S.M., Kenyon, N.S., Ricordi, C., Hering, B.J., and Hafler, D.A.** Expanded T cells from pancreatic lymph nodes of type 1 diabetic subjects recognize an insulin epitope. *Nature* **435** (2005) 224-228
- Kilkkinen, A., Virtanen, S.M., Klaukka, T., Kenward, M.G., Salkinoja-Salonen, M., Gissler, M., Kaila, M., and Reunanen, A.** Use of antimicrobials and risk of type 1 diabetes in a population-based mother-child cohort. *Diabetologia* **49** (2006) 66-70
- Klostergaard, J., Barta, M., and Tomasovic, S.P.** Hyperthermic modulation of tumor necrosis factor-dependent monocyte/macrophage tumor cytotoxicity in vitro. *J Biol Response Mod* **8** (1989) 262-277
- Kluger, M.J., Kozak, W., Conn, C.A., Leon, L.R., and Soszynski, D.** The adaptive value of fever. *Infect Dis Clin North Am* **10** (1996) 1-20
- Kluger, M.J., Kozak, W., Conn, C.A., Leon, L.R., and Soszynski, D.** Role of fever in disease. *Ann N Y Acad Sci* **856** (1998) 224-233
- Koch, A., Sorensen, P., Homoe, P., Molbak, K., Pedersen, F.K., Mortensen, T., Elberling, H., Eriksen, A.M., Olsen, O.R., and Melbye, M.** Population-based study of acute respiratory infections in children, Greenland. *Emerg Infect Dis* **8** (2002) 586-593
- Kolb, H., and Elliott, R.B.** Increasing incidence of IDDM a consequence of improved hygiene? *Diabetologia* **37** (1994) 729
- Kolb, H., and Pozzilli, P.** Cow's milk and type I diabetes: the gut immune system deserves attention. *Immunol Today* **20** (1999) 108-110
- Komatsu, N., Mariotti-Ferrandiz, M.E., Wang, Y., Malissen, B., Waldmann, H., and Hori, S.** Heterogeneity of natural Foxp3+ T cells: a committed regulatory T-cell lineage and an uncommitted minor population retaining plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106** (2009) 1903-1908
- Kordonouri, O., Charpentier, N., and Hartmann, R.** GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis. *Pediatr Diabetes* **12** (2011) 31-33
- Krischer, J.P., Cuthbertson, D.D., Yu, L., Orban, T., Maclaren, N., Jackson, R., Winter, W.E., Schatz, D.A., Palmer, J.P., and Eisenbarth, G.S.** Screening strategies for the identification of multiple antibody-positive relatives of individuals with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **88** (2003) 103-108
- Kulmala, P., Savola, K., Reijonen, H., Veijola, R., Vahasalo, P., Karjalainen, J., Tuomilehto-Wolf, E., Ilonen, J., Tuomilehto, J., Akerblom, H.K., and Knip, M.** Genetic markers, humoral autoimmunity, and prediction of type 1 diabetes in siblings of affected children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes* **49** (2000) 48-58
- Ladomenou, F., Moschandreas, J., Kafatos, A., Tselentis, Y., and Galanakis, E.** Protective effect of exclusive breastfeeding against infections during infancy: a prospective study. *Arch Dis Child* **95** (2010) 1004-1008
- Lamb, M.M., Yin, X., Zerbe, G.O., Klingensmith, G.J., Dabelea, D., Fingerlin, T.E., Rewers, M., and Norris, J.M.** Height growth velocity, islet autoimmunity and type 1 diabetes development: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia* **52** (2009) 2064-2071

- Lambert, A.P., Gillespie, K.M., Thomson, G., Cordell, H.J., Todd, J.A., Gale, E.A., and Bingley, P.J.** Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab* **89** (2004) 4037-4043
- Lammi, N., Karvonen, M., and Tuomilehto, J.** Do microbes have a causal role in type 1 diabetes? *Med Sci Monit* **11** (2005) RA63-69
- Lampasona, V., Schlosser, M., Mueller, P.W., Williams, A.J., Wenzlau, J.M., Hutton, J.C., and Achenbach, P.** Diabetes antibody standardization program: first proficiency evaluation of assays for autoantibodies to zinc transporter 8. *Clin Chem* **57** (2011) 1693-1702
- Lanata, C.F., Rudan, I., Boschi-Pinto, C., Tomaskovic, L., Cherian, T., Weber, M., and Campbell, H.** Methodological and quality issues in epidemiological studies of acute lower respiratory infections in children in developing countries. *Int J Epidemiol* **33** (2004) 1362-1372
- Lee, K.H., Wucherpfennig, K.W., and Wiley, D.C.** Structure of a human insulin peptide-HLA-DQ8 complex and susceptibility to type 1 diabetes. *Nat Immunol* **2** (2001) 501-507
- Lehmann, P.V., Forsthuber, T., Miller, A., and Sercarz, E.E.** Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nature* **358** (1992) 155-157
- Lenarz, T., and Boenninghaus, H.-G.** HNO. Springer Medizin Verlag, Berlin Heidelberg, 2012
- Liblau, R.S., Singer, S.M., and McDevitt, H.O.** Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* **16** (1995) 34-38
- Lohmann, T., Hawa, M., Leslie, R.D., Lane, R., Picard, J., and Londei, M.** Immune reactivity to glutamic acid decarboxylase 65 in stiffman syndrome and type 1 diabetes mellitus. *Lancet* **356** (2000) 31-35
- Lonnrot, M., Knip, M., Marciulionyte, D., Rahko, J., Urbonaite, B., Moore, W.P., Vilja, P., and Hyoty, H.** Enterovirus antibodies in relation to islet cell antibodies in two populations with high and low incidence of type 1 diabetes. *Diabetes Care* **22** (1999) 2086-2088
- Lonnrot, M., Salminen, K., Knip, M., Savola, K., Kulmala, P., Leinikki, P., Hyypia, T., Akerblom, H.K., and Hyoty, H.** Enterovirus RNA in serum is a risk factor for beta-cell autoimmunity and clinical type 1 diabetes: a prospective study. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *J Med Virol* **61** (2000a) 214-220
- Lonnrot, M., Korpela, K., Knip, M., Ilonen, J., Simell, O., Korhonen, S., Savola, K., Muona, P., Simell, T., Koskela, P., and Hyoty, H.** Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes* **49** (2000b) 1314-1318
- Maahs, D.M., West, N.A., Lawrence, J.M., and Mayer-Davis, E.J.** Chapter 1: Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* **39** (2010) 481-497
- Mackowiak, P.A.** Direct effects of hyperthermia on pathogenic microorganisms: Teleologic implications with regard to fever. *Rev Infect Dis* **3** (1981) 508-520
- Makela, M.J., Puhakka, T., Ruuskanen, O., Leinonen, M., Saikku, P., Kimpimaki, M., Blomqvist, S., Hyypia, T., and Arstila, P.** Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* **36** (1998) 539-542
- Mansson, L., Torn, C., and Landin-Olsson, M.** Islet cell antibodies represent autoimmune response against several antigens. *Int J Exp Diabetes Res* **2** (2001) 85-90
- Marttila, J., Juhela, S., Vaarala, O., Hyoty, H., Roivainen, M., Hinkkanen, A., Vilja, P., Simell, O., and Ilonen, J.** Responses of coxsackievirus B4-specific T-cell lines to 2C protein-characterization of epitopes with special reference to the GAD65 homology region. *Virology* **284** (2001) 131-141
- Mathieu, C., Gysemans, C., Giuliatti, A., and Bouillon, R.** Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* **48** (2005) 1247-1257
- Maugendre, D., Chaillous, L., Rohmer, V., Lecomte, P., Marechaud, R., Sai, P., Marre, M., Charbonnel, B., Allannic, H., and Delamaire, M.** Multiple antibody status in type 1 diabetic patients and subjects at various risk with islet-cell antibodies. *Diabetes Metab* **23** (1997) 320-326

- Mayr, A., Schlosser, M., Grober, N., Kenk, H., Ziegler, A.G., Bonifacio, E., and Achenbach, P.** GAD autoantibody affinity and epitope specificity identify distinct immunization profiles in children at risk for type 1 diabetes. *Diabetes* **56** (2007) 1527-1533
- McKinney, P.A., and EURODIAB Seasonality Of Birth Group.** Seasonality of birth in patients with childhood Type I diabetes in 19 European regions. *Diabetologia* **44** (2001) B67-74
- McRae, B.L., Vanderlugt, C.L., Dal Canto, M.C., and Miller, S.D.** Functional evidence for epitope spreading in the relapsing pathology of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* **182** (1995) 75-85
- Menser, M.A., Forrest, J.M., and Bransby, R.D.** Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* **1** (1978) 57-60
- Merkler, D., Horvath, E., Bruck, W., Zinkernagel, R.M., Del la Torre, J.C., and Pinschewer, D.D.** "Viral deja vu" elicits organ-specific immune disease independent of reactivity to self. *J Clin Invest* **116** (2006) 1254-1263
- Mertens, T., Gruneklee, D., and Eggers, H.J.** Neutralizing antibodies against Coxsackie B viruses in patients with recent onset of type I diabetes. *Eur J Pediatr* **140** (1983) 293-294
- Meylan, E., Tschopp, J., and Karin, M.** Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature* **442** (2006) 39-44
- Moltchanova, E.V., Schreier, N., Lammi, N., and Karvonen, M.** Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med* **26** (2009) 673-678
- Montgomery, S.M., Ehlin, A.G., Ekbo, A., and Wakefield, A.J.** Pertussis infection in childhood and subsequent type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* **19** (2002) 986-993
- Monto, A.S.** Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* **112** (2002) 4S-12S
- Morris, S.S., Cousens, S.N., Lanata, C.F., and Kirkwood, B.R.** Diarrhoea--defining the episode. *Int J Epidemiol* **23** (1994) 617-623
- Mullbacher, A.** Hyperthermia and the generation and activity of murine influenza-immune cytotoxic T cells in vitro. *J Virol* **52** (1984) 928-931
- Myers, M.A., Mackay, I.R., Rowley, M.J., and Zimmet, P.Z.** Dietary microbial toxins and type 1 diabetes--a new meaning for seed and soil. *Diabetologia* **44** (2001) 1199-1200
- Nair, H., Nokes, D.J., Gessner, B.D., Dherani, M., Madhi, S.A., Singleton, R.J., O'Brien, K.L., Roca, A., Wright, P.F., Bruce, N., Chandran, A., Theodoratou, E., Sutanto, A., Sedyaningsih, E.R., Ngama, M., Munywoki, P.K., Kartasmita, C., Simoes, E.A., Rudan, I., Weber, M.W., and Campbell, H.** Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **375** (2010) 1545-1555
- Naserke, H.E., Bonifacio, E., and Ziegler, A.G.** Immunoglobulin G insulin autoantibodies in BABYDIAB offspring appear postnatally: sensitive early detection using a protein A/G-based radiobinding assay. *J Clin Endocrinol Metab* **84** (1999) 1239-1243
- Naserke, H.E., Bonifacio, E., and Ziegler, A.G.** Prevalence, characteristics and diabetes risk associated with transient maternally acquired islet antibodies and persistent islet antibodies in offspring of parents with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **86** (2001) 4826-4833
- Naserke, H.E., Dozio, N., Ziegler, A.G., and Bonifacio, E.** Comparison of a novel micro-assay for insulin autoantibodies with the conventional radiobinding assay. *Diabetologia* **41** (1998) 681-683
- Nejentsev, S., Walker, N., Riches, D., Egholm, M., and Todd, J.A.** Rare variants of IFIH1, a gene implicated in antiviral responses, protect against type 1 diabetes. *Science* **324** (2009) 387-389
- Nicoletti, F., Meroni, P.L., and Bendtzen, K.** Fusidic acid and insulin-dependent diabetes mellitus. *Autoimmunity* **24** (1996) 187-197
- Niklasson, B.S., Dobersen, M.J., Peters, C.J., Ennis, W.H., and Moller, E.** An outbreak of coxsackievirus B infection followed by one case of diabetes mellitus. *Scand J Infect Dis* **17** (1985) 15-18

- Nishioka, K., Nakajima, T., Hasunuma, T., and Sato, K.** Rheumatic manifestation of human leukemia virus infection. *Rheum Dis Clin North Am* **19** (1993) 489-503
- Nistico, L., Iafusco, D., Galderisi, A., Fagnani, C., Cotichini, R., Toccaceli, V., Stazi, M.A., and The Study Group on Diabetes of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology.** Emerging Effects of Early Environmental Factors over Genetic Background for Type 1 Diabetes Susceptibility: Evidence from a Nationwide Italian Twin Study. *J Clin Endocrinol Metab* **97** (2012) E1483-E1491
- Norris, J.M., Yin, X., Lamb, M.M., Barriga, K., Seifert, J., Hoffman, M., Orton, H.D., Baron, A.E., Clare-Salzler, M., Chase, H.P., Szabo, N.J., Erlich, H., Eisenbarth, G.S., and Rewers, M.** Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA* **298** (2007) 1420-1428
- Nowacki, M.P., and Szymendera, J.J.** The strongest prognostic factors in colorectal carcinoma. Surgicopathologic stage of disease and postoperative fever. *Dis Colon Rectum* **26** (1983) 263-268
- Numazaki, K., Goldman, H., Seemayer, T.A., Wong, I., and Wainberg, M.A.** Infection by human cytomegalovirus and rubella virus of cultured human fetal islets of Langerhans. *In Vivo* **4** (1990) 49-54
- O'Ryan, M.** Rotarix (RIX4414): an oral human rotavirus vaccine. *Expert Rev Vaccines* **6** (2007) 11-19
- Oldstone, M.B., Nerenberg, M., Southern, P., Price, J., and Lewicki, H.** Virus infection triggers insulin-dependent diabetes mellitus in a transgenic model: role of anti-self (virus) immune response. *Cell* **65** (1991) 319-331
- Pagano, G., Cavallo-Perin, P., Cavalot, F., Dall'Omo, A.M., Masciola, P., Suriani, R., Amoroso, A., Curtoni, S.E., Borelli, I., and Lenti, G.** Genetic, immunologic, and environmental heterogeneity of IDDM. Incidence and 12-mo follow-up of an Italian population. *Diabetes* **36** (1987) 859-863
- Pak, C.Y., Eun, H.M., McArthur, R.G., and Yoon, J.W.** Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet* **2** (1988) 1-4
- Palmer, J.P., Cooney, M.K., Crossley, J.R., Hollander, P.H., and Asplin, C.M.** Antibodies to viruses and to pancreatic islets in nondiabetic and insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* **4** (1981) 525-528
- Parikka, V., Nanto-Salonen, K., Saarinen, M., Simell, T., Ilonen, J., Hyoty, H., Veijola, R., Knip, M., and Simell, O.** Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia* **55** (2012) 1926-1936
- Paronen, J., Knip, M., Savilahti, E., Virtanen, S.M., Ilonen, J., Akerblom, H.K., and Vaarala, O.** Effect of cow's milk exposure and maternal type 1 diabetes on cellular and humoral immunization to dietary insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. Finnish Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk Study Group. *Diabetes* **49** (2000) 1657-1665
- Pato, E., Cour, M.I., Gonzalez Cuadrado, S., Gonzalez Gomez, C., Munoz, J.J., and Figueredo, A.** [Coxsackie B4 and cytomegalovirus in patients with insulin-dependent diabetes]. *An Med Interna* **9** (1992) 30-32
- Patrick, S.L., Moy, C.S., and LaPorte, R.E.** The world of insulin-dependent diabetes mellitus: what international epidemiologic studies reveal about the etiology and natural history of IDDM. *Diabetes Metab Rev* **5** (1989) 571-578
- Patschan, O., Horstmann, M., Thomas, C., Schlemmer, H.P., and Stenzl, A.** [Diagnostic procedures in upper urinary tract urothelial carcinoma]. *Urologe A* **47** (2008) 1487-1496
- Patterson, C.C., Carson, D.J., Hadden, D.R., Waugh, N.R., and Cole, S.K.** A case-control investigation of perinatal risk factors for childhood IDDM in Northern Ireland and Scotland. *Diabetes Care* **17** (1994) 376-381
- Patterson, C.C., Dahlquist, G.G., Gyurus, E., Green, A., Soltesz, G., and EURODIAB Study Group.** Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted

- new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* **373** (2009) 2027-2033
- Patterson, K., Chandra, R.S., and Jenson, A.B.** Congenital rubella, insulinitis, and diabetes mellitus in an infant. *Lancet* **1** (1981) 1048-1049
- Peechakara, S.V., and Pittas, A.G.** Vitamin D as a potential modifier of diabetes risk. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **4** (2008) 182-183
- Pfluger, M., Winkler, C., Hummel, S., and Ziegler, A.G.** Early infant diet in children at high risk for type 1 diabetes. *Horm Metab Res* **42** (2010) 143-148
- Plenge-Bonig, A., Soto-Ramirez, N., Karmaus, W., Petersen, G., Davis, S., and Forster, J.** Breastfeeding protects against acute gastroenteritis due to rotavirus in infants. *Eur J Pediatr* **169** (2010) 1471-1476
- Pociot, F., and McDermott, M.F.** Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes Immun* **3** (2002) 235-249
- Putnam, A.L., Vendrame, F., Dotta, F., and Gottlieb, P.A.** CD4+CD25high regulatory T cells in human autoimmune diabetes. *J Autoimmun* **24** (2005) 55-62
- Quinn, A., Kosanke, S., Fischetti, V.A., Factor, S.M., and Cunningham, M.W.** Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal m protein. *Infect Immun* **69** (2001) 4072-4078
- Rabinovitch, A.** Immunoregulatory and cytokine imbalances in the pathogenesis of IDDM. Therapeutic intervention by immunostimulation? *Diabetes* **43** (1994) 613-621
- Rabinovitch, A., Suarez-Pinzon, W., El-Sheikh, A., Sorensen, O., and Power, R.F.** Cytokine gene expression in pancreatic islet-infiltrating leukocytes of BB rats: expression of Th1 cytokines correlates with beta-cell destructive insulinitis and IDDM. *Diabetes* **45** (1996) 749-754
- Rahmati, K., Lernmark, A., Becker, C., Foltyn-Zadura, A., Larsson, K., Ivarsson, S.A., and Torn, C.** A comparison of serum and EDTA plasma in the measurement of glutamic acid decarboxylase autoantibodies (GADA) and autoantibodies to islet antigen-2 (IA-2A) using the RSR radioimmunoassay (RIA) and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kits. *Clin Lab* **54** (2008) 227-235
- Rasmussen, T., Witso, E., Tapia, G., Stene, L.C., and Ronningen, K.S.** Self-reported lower respiratory tract infections and development of islet autoimmunity in children with the type 1 diabetes high-risk HLA genotype: the MIDIA study. *Diabetes Metab Res Rev* **27** (2011) 834-837
- Redondo, M.J., and Eisenbarth, G.S.** Genetic control of autoimmunity in Type I diabetes and associated disorders. *Diabetologia* **45** (2002) 605-622
- Redondo, M.J., Jeffrey, J., Fain, P.R., Eisenbarth, G.S., and Orban, T.** Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med* **359** (2008) 2849-2850
- Rice, P., Martin, E., He, J.R., Frank, M., DeTolla, L., Hester, L., O'Neill, T., Manka, C., Benjamin, I., Nagarsekar, A., Singh, I., and Hasday, J.D.** Febrile-range hyperthermia augments neutrophil accumulation and enhances lung injury in experimental gram-negative bacterial pneumonia. *J Immunol* **174** (2005) 3676-3685
- Richardson, S.J., Willcox, A., Bone, A.J., Foulis, A.K., and Morgan, N.G.** The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia* **52** (2009) 1143-1151
- Richardson, S.J., Willcox, A., Bone, A.J., Morgan, N.G., and Foulis, A.K.** Immunopathology of the human pancreas in type-I diabetes. *Semin Immunopathol* **33** (2011) 9-21
- Richter, W., Mertens, T., Schoel, B., Muir, P., Ritzkowski, A., Scherbaum, W.A., and Boehm, B.O.** Sequence homology of the diabetes-associated autoantigen glutamate decarboxylase with coxsackie B4-2C protein and heat shock protein 60 mediates no molecular mimicry of autoantibodies. *J Exp Med* **180** (1994) 721-726
- Rodriguez, M., Garrett, R.S., Raitt, M., Lampert, P.W., and Oldstone, M.B.** Virus persists in beta cells of islets of Langerhans and infection is associated with chemical manifestations of diabetes. II. Morphologic observations. *Am J Pathol* **121** (1985) 497-504

- Roep, B.O., Kleijwegt, F.S., van Halteren, A.G., Bonato, V., Boggi, U., Vendrame, F., Marchetti, P., and Dotta, F.** Islet inflammation and CXCL10 in recent-onset type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* **159** (2010) 338-343
- Roivainen, M.** Enteroviruses: new findings on the role of enteroviruses in type 1 diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* **38** (2006) 721-725
- Rosenbauer, J., Herzig, P., Kaiser, P., and Giani, G.** Early nutrition and risk of Type 1 diabetes mellitus--a nationwide case-control study in preschool children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **115** (2007) 502-508
- Rubinstein, P., Walker, M.E., Fedun, B., Witt, M.E., Cooper, L.Z., and Ginsberg-Fellner, F.** The HLA system in congenital rubella patients with and without diabetes. *Diabetes* **31** (1982) 1088-1091
- Ryan, M.E., Usman, A., Ramamurthy, N.S., Golub, L.M., and Greenwald, R.A.** Excessive matrix metalloproteinase activity in diabetes: inhibition by tetracycline analogues with zinc reactivity. *Curr Med Chem* **8** (2001) 305-316
- Sadeharju, K., Knip, M., Hiltunen, M., Akerblom, H.K., and Hyoty, H.** The HLA-DR phenotype modulates the humoral immune response to enterovirus antigens. *Diabetologia* **46** (2003) 1100-1105
- Sadeharju, K., Knip, M., Virtanen, S.M., Savilahti, E., Tauriainen, S., Koskela, P., Akerblom, H.K., Hyoty, H., and Finnish TRIGR Study Group.** Maternal antibodies in breast milk protect the child from enterovirus infections. *Pediatrics* **119** (2007) 941-946
- Sadeharju, K., Lonrot, M., Kimpimaki, T., Savola, K., Erkkila, S., Kalliokoski, T., Savolainen, P., Koskela, P., Ilonen, J., Simell, O., Knip, M., and Hyoty, H.** Enterovirus antibody levels during the first two years of life in prediabetic autoantibody-positive children. *Diabetologia* **44** (2001) 818-823
- Salemi, S., and D'Amelio, R.** Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol* **29** (2010) 247-269
- Salminen, K., Sadeharju, K., Lonrot, M., Vahasalo, P., Kupila, A., Korhonen, S., Ilonen, J., Simell, O., Knip, M., and Hyoty, H.** Enterovirus infections are associated with the induction of beta-cell autoimmunity in a prospective birth cohort study. *J Med Virol* **69** (2003) 91-98
- Salminen, K.K., Vuorinen, T., Oikarinen, S., Helminen, M., Simell, S., Knip, M., Ilonen, J., Simell, O., and Hyoty, H.** Isolation of enterovirus strains from children with preclinical Type 1 diabetes. *Diabet Med* **21** (2004a) 156-164
- Salminen, S., Gibson, G.R., McCartney, A.L., and Isolauri, E.** Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut* **53** (2004b) 1388-1389
- Samuelsson, U., Oikarinen, S., Hyoty, H., and Ludvigsson, J.** Low zinc in drinking water is associated with the risk of type 1 diabetes in children. *Pediatr Diabetes* **12** (2011) 156-164
- Schattner, A., and Rager-Zisman, B.** Virus-induced autoimmunity. *Rev Infect Dis* **12** (1990) 204-222
- Schloot, N.C., Willemsen, S.J., Duinkerken, G., Drijfhout, J.W., de Vries, R.R., and Roep, B.O.** Molecular mimicry in type 1 diabetes mellitus revisited: T-cell clones to GAD65 peptides with sequence homology to Coxsackie or proinsulin peptides do not crossreact with homologous counterpart. *Hum Immunol* **62** (2001) 299-309
- Schloot, N.C., Hanifi-Moghaddam, P., Goebel, C., Shatavi, S.V., Flohe, S., Kolb, H., and Rothe, H.** Serum IFN-gamma and IL-10 levels are associated with disease progression in non-obese diabetic mice. *Diabetes Metab Res Rev* **18** (2002) 64-70
- Schlosser, M., Mueller, P.W., Torn, C., Bonifacio, E., Bingley, P.J., and Participating Laboratories.** Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia* **53** (2010) 2611-2620
- Schlosser, M., Mueller, P.W., Achenbach, P., Lampasona, V., Bingley, P.J., and Participating Laboratories.** Diabetes Antibody Standardization Program: First evaluation of assays for autoantibodies to IA-2beta. *Diabetes Care* **34** (2011) 2410-2412
- Schlosser, M., Koczwara, K., Kenk, H., Strebellow, M., Rjasanowski, I., Wassmuth, R., Achenbach, P., Ziegler, A.G., and Bonifacio, E.** In insulin-autoantibody-positive children from the

- general population, antibody affinity identifies those at high and low risk. *Diabetologia* **48** (2005) 1830-1832
- Schmid, S., Buuck, D., Knopff, A., Bonifacio, E., and Ziegler, A.G.** BABYDIET, a feasibility study to prevent the appearance of islet autoantibodies in relatives of patients with Type 1 diabetes by delaying exposure to gluten. *Diabetologia* **47** (2004a) 1130-1131
- Schmid, S., Koczwara, K., Schwinghammer, S., Lampasona, V., Ziegler, A.G., and Bonifacio, E.** Delayed exposure to wheat and barley proteins reduces diabetes incidence in non-obese diabetic mice. *Clin Immunol* **111** (2004b) 108-118
- Schulman, C.I., Namias, N., Doherty, J., Manning, R.J., Li, P., Elhaddad, A., Lasko, D., Amortegui, J., Dy, C.J., Dlugasch, L., Baracco, G., and Cohn, S.M.** The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized, prospective study. *Surg Infect (Larchmt)* **6** (2005) 369-375
- Schulte, B.M., Bakkers, J., Lanke, K.H., Melchers, W.J., Westerlaken, C., Allebes, W., Aanstoot, H.J., Bruining, G.J., Adema, G.J., Van Kuppeveld, F.J., and Galama, J.M.** Detection of enterovirus RNA in peripheral blood mononuclear cells of type 1 diabetic patients beyond the stage of acute infection. *Viral Immunol* **23** (2010) 99-104
- Schwarz, S., Hafner, K., Aschoff, A., and Schwab, S.** Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* **54** (2000) 354-361
- Seissler, J., Bieg, S., Yassin, N., Mauch, L., Northemann, W., Boehm, B.O., and Scherbaum, W.A.** Association between antibodies to the MR 67,000 isoform of glutamate decarboxylase (GAD) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus with coexisting autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Autoimmunity* **19** (1994) 231-238
- Shehadeh, N., Calcinaro, F., Bradley, B.J., Bruchim, I., Vardi, P., and Lafferty, K.J.** Effect of adjuvant therapy on development of diabetes in mouse and man. *Lancet* **343** (1994) 706-707
- Sherchand, J.B., Tandukar, S., Sherchan, J.B., Rayamajhi, A., Gurung, B., Shrestha, L., Rijal, B., and Pokhrel, B.M.** Hospital-based study in children with rotavirus gastroenteritis and other enteropathogens. *J Nepal Health Res Counc* **10** (2012) 130-135
- Shigemoto, T., Kageyama, M., Hirai, R., Zheng, J., Yoneyama, M., and Fujita, T.** Identification of loss of function mutations in human genes encoding RIG-I and MDA5: implications for resistance to type I diabetes. *J Biol Chem* **284** (2009) 13348-13354
- Sia, C.** Imbalance in Th cell polarization and its relevance in type 1 diabetes mellitus. *Rev Diabet Stud* **2** (2005) 182-186
- Simonen-Tikka, M.L., Pflueger, M., Klemola, P., Savolainen-Kopra, C., Smura, T., Hummel, S., Kaijalainen, S., Nuutila, K., Natri, O., Roivainen, M., and Ziegler, A.G.** Human enterovirus infections in children at increased risk for type 1 diabetes: the Babydiet study. *Diabetologia* **54** (2011) 2995-3002
- Singer, J.D., and Willett, J.B.** *Applied Longitudinal Data Analysis: Modeling Change and Event Occurrence.* Oxford University Press, Oxford, 2003
- Sipetic, S., Vlajinac, H., Marinkovi, J., Kocev, N., Milan, B., Ratkov, I., and Sajic, S.** Stressful life events and psychological dysfunctions before the onset of type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* **20** (2007) 527-534
- Skarsvik, S., Puranen, J., Honkanen, J., Roivainen, M., Ilonen, J., Holmberg, H., Ludvigsson, J., and Vaarala, O.** Decreased in vitro type 1 immune response against coxsackie virus B4 in children with type 1 diabetes. *Diabetes* **55** (2006) 996-1003
- Skowera, A., Ellis, R.J., Varela-Calvino, R., Arif, S., Huang, G.C., Van-Krinks, C., Zaremba, A., Rackham, C., Allen, J.S., Tree, T.I., Zhao, M., Dayan, C.M., Sewell, A.K., Unger, W.W., Drijfhout, J.W., Ossendorp, F., Roep, B.O., and Peakman, M.** CTLs are targeted to kill beta cells in patients with type 1 diabetes through recognition of a glucose-regulated preproinsulin epitope. *J Clin Invest* **118** (2008) 3390-3402
- Snell-Bergeon, J.K., Smith, J., Dong, F., Baron, A.E., Barriga, K., Norris, J.M., and Rewers, M.** Early Childhood Infections and the Risk of Islet Autoimmunity: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes Care* **35** (2012) 2553-2558

- Soderbergh, A., Myhre, A.G., Ekwall, O., Gebre-Medhin, G., Hedstrand, H., Landgren, E., Miettinen, A., Eskelin, P., Halonen, M., Tuomi, T., Gustafsson, J., Husebye, E.S., Perheentupa, J., Gylling, M., Manns, M.P., Rorsman, F., Kampe, O., and Nilsson, T.** Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* **89** (2004) 557-562
- Solimena, M., Folli, F., Aparisi, R., Pozza, G., and De Camilli, P.** Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *N Engl J Med* **322** (1990) 1555-1560
- Soltesz, G., Patterson, C.C., and Dahlquist, G.** Worldwide childhood type 1 diabetes incidence--what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes* **8** (2007) 6-14
- Ständige Impfkommision am Robert-Koch-Institut.** Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am RKI Stand August 2013. *Epidemiologisches Bulletin* **34** (2013)
- Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut.** Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am RKI vom August 2013. *Epidemiologisches Bulletin* **35** (2013)
- Stansfield, O., and Warren, S.** Inflammation involving the islands of Langerhans in diabetes: report on pathological findings. *New England Journal of Medicine* **198** (1928) 686-687
- Stauffer, Y., Marguerat, S., Meylan, F., Ucla, C., Sutkowski, N., Huber, B., Pelet, T., and Conrad, B.** Interferon-alpha-induced endogenous superantigen. a model linking environment and autoimmunity. *Immunity* **15** (2001) 591-601
- Steck, A.K., Johnson, K., Barriga, K.J., Miao, D., Yu, L., Hutton, J.C., Eisenbarth, G.S., and Rewers, M.J.** Age of islet autoantibody appearance and mean levels of insulin, but not GAD or IA-2 autoantibodies, predict age of diagnosis of type 1 diabetes: diabetes autoimmunity study in the young. *Diabetes Care* **34** (2011) 1397-1399
- Stene, L.C., and Joner, G.** Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* **78** (2003) 1128-1134
- Stene, L.C., Ulriksen, J., Magnus, P., and Joner, G.** Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetologia* **43** (2000) 1093-1098
- Stene, L.C., Magnus, P., Lie, R.T., Sovik, O., and Joner, G.** Maternal and paternal age at delivery, birth order, and risk of childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ* **323** (2001) 369
- Stene, L.C., Magnus, P., Lie, R.T., Sovik, O., Joner, G., and Norwegian Childhood Diabetes Study Group.** No association between preeclampsia or cesarean section and incidence of type 1 diabetes among children: a large, population-based cohort study. *Pediatr Res* **54** (2003) 487-490
- Strieter, R.M., Lynch, J.P., 3rd, Basha, M.A., Standiford, T.J., Kasahara, K., and Kunkel, S.L.** Host responses in mediating sepsis and adult respiratory distress syndrome. *Semin Respir Infect* **5** (1990) 233-247
- Sundqvist, E., Sundstrom, P., Linden, M., Hedstrom, A.K., Aloisi, F., Hillert, J., Kockum, I., Alfredsson, L., and Olsson, T.** Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. *Genes Immun* **13** (2012) 14-20
- Surcel, H.M., Ilonen, J., Kaar, M.L., Hyoty, H., and Leinikki, P.** Infection by multiple viruses and lymphocyte abnormalities at the diagnosis of diabetes. *Acta Paediatr Scand* **77** (1988) 471-474
- Takeuchi, O., and Akira, S.** Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* **140** (2010) 805-820
- Talal, N., Flescher, E., and Dang, H.** Are endogenous retroviruses involved in human autoimmune disease? *J Autoimmun* **5 Suppl A** (1992) 61-66
- Tayler, C.G.** Zinc, the pancreas, and diabetes: Insights from rodent studies and future directions. *BioMetals* **18** (2005) 305-312
- TEDDY Study Group.** The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: study design. *Pediatr Diabetes* **8** (2007) 286-298

- The EURODIAB Group.** Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* **42** (1999) 51-54
- Thomas, H.E., Parker, J.L., Schreiber, R.D., and Kay, T.W.** IFN-gamma action on pancreatic beta cells causes class I MHC upregulation but not diabetes. *J Clin Invest* **102** (1998) 1249-1257
- Tian, J., Olcott, A., Hanssen, L., Zekzer, D., and Kaufman, D.L.** Antigen-based immunotherapy for autoimmune disease: from animal models to humans? *Immunol Today* **20** (1999) 190-195
- Todd, J.A.** Etiology of type 1 diabetes. *Immunity* **32** (2010) 457-467
- Toms, G.C., Baker, P., and Boucher, B.J.** The production of immunoreactive alpha- and gamma-interferon by circulating mononuclear cells in type 1 diabetes. *Diabet Med* **8** (1991) 547-550
- Toniolo, A., Onodera, T., Jordan, G., Yoon, J.W., and Notkins, A.L.** Virus-induced diabetes mellitus. Glucose abnormalities produced in mice by the six members of the Coxsackie B virus group. *Diabetes* **31** (1982) 496-499
- Torn, C., Mueller, P.W., Schlosser, M., Bonifacio, E., Bingley, P.J., and Participating Laboratories.** Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia* **51** (2008) 846-852
- Tubiana, M., Attie, E., Flamant, R., Gerard-Marchant, R., and Hayat, M.** Prognostic factors in 454 cases of Hodgkin's disease. *Cancer Res* **31** (1971) 1801-1810
- Uno, S., Imagawa, A., Okita, K., Sayama, K., Moriwaki, M., Iwahashi, H., Yamagata, K., Tamura, S., Matsuzawa, Y., Hanafusa, T., Miyagawa, J., and Shimomura, I.** Macrophages and dendritic cells infiltrating islets with or without beta cells produce tumour necrosis factor-alpha in patients with recent-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* **50** (2007) 596-601
- Vaarala, O., Knip, M., Paronen, J., Hamalainen, A.M., Muona, P., Vaatainen, M., Ilonen, J., Simell, O., and Akerblom, H.K.** Cow's milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes* **48** (1999) 1389-1394
- Vaiserman, A.M., Carstensen, B., Voitenko, V.P., Tronko, M.D., Kravchenko, V.I., Khalangot, M.D., and Mechova, L.V.** Seasonality of birth in children and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes in Ukraine. *Diabetologia* **50** (2007) 32-35
- van Oss, C.J., Absolom, D.R., Moore, L.L., Park, B.H., and Humbert, J.R.** Effect of temperature on the chemotaxis, phagocytic engulfment, digestion and O₂ consumption of human polymorphonuclear leukocytes. *J Reticuloendothel Soc* **27** (1980) 561-565
- Vardi, P., Ziegler, A.G., Mathews, J.H., Dib, S., Keller, R.J., Ricker, A.T., Wolfsdorf, J.I., Herskowitz, R.D., Rabizadeh, A., Eisenbarth, G.S., and Soeldner, J.S.** Concentration of insulin autoantibodies at onset of type I diabetes. Inverse log-linear correlation with age. *Diabetes Care* **11** (1988) 736-739
- Varela-Calvino, R., Sgarbi, G., Arif, S., and Peakman, M.** T-Cell reactivity to the P2C nonstructural protein of a diabetogenic strain of coxsackievirus B4. *Virology* **274** (2000) 56-64
- Vehik, K., and Dabelea, D.** The changing epidemiology of type 1 diabetes: why is it going through the roof? *Diabetes Metab Res Rev* **27** (2011) 3-13
- Vehik, K., and Dabelea, D.** Why are C-section deliveries linked to childhood type 1 diabetes? *Diabetes* **61** (2012) 36-37
- Vehik, K., Hamman, R.F., Lezotte, D., Norris, J.M., Klingensmith, G.J., Rewers, M., and Dabelea, D.** Trends in high-risk HLA susceptibility genes among Colorado youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **31** (2008) 1392-1396
- Vehik, K., Hamman, R.F., Lezotte, D., Norris, J.M., Klingensmith, G., Bloch, C., Rewers, M., and Dabelea, D.** Increasing incidence of type 1 diabetes in 0- to 17-year-old Colorado youth. *Diabetes Care* **30** (2007) 503-509
- Virtanen, S.M., Jaakkola, L., Rasanen, L., Ylonen, K., Aro, A., Lounamaa, R., Akerblom, H.K., and Tuomilehto, J.** Nitrate and nitrite intake and the risk for type 1 diabetes in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med* **11** (1994) 656-662
- Virtanen, S.M., Kenward, M.G., Erkkola, M., Kautiainen, S., Kronberg-Kippila, C., Hakulinen, T., Ahonen, S., Uusitalo, L., Niinisto, S., Veijola, R., Simell, O., Ilonen, J., and Knip, M.** Age at

- introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia* **49** (2006) 1512-1521
- von Herrath, M.G., Fujinami, R.S., and Whitton, J.L.** Microorganisms and autoimmunity: making the barren field fertile? *Nat Rev Microbiol* **1** (2003) 151-157
- Walter, M., Albert, E., Conrad, M., Keller, E., Hummel, M., Ferber, K., Barratt, B.J., Todd, J.A., Ziegler, A.G., and Bonifacio, E.** IDDM2/insulin VNTR modifies risk conferred by IDDM1/HLA for development of Type 1 diabetes and associated autoimmunity. *Diabetologia* **46** (2003) 712-720
- Ward, K.P., Galloway, W.H., and Auchterlonie, I.A.** Congenital cytomegalovirus infection and diabetes. *Lancet* **1** (1979) 497
- Wasmuth, H.E., and Kolb, H.** Cow's milk and immune-mediated diabetes. *Proc Nutr Soc* **59** (2000) 573-579
- Weinstein, M.P., Iannini, P.B., Stratton, C.W., and Eickhoff, T.C.** Spontaneous bacterial peritonitis. A review of 28 cases with emphasis on improved survival and factors influencing prognosis. *Am J Med* **64** (1978) 592-598
- Wenzlau, J.M., Juhl, K., Yu, L., Moua, O., Sarkar, S.A., Gottlieb, P., Rewers, M., Eisenbarth, G.S., Jensen, J., Davidson, H.W., and Hutton, J.C.** The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104** (2007) 17040-17045
- Westerholm-Ormio, M., Vaarala, O., Pihkala, P., Ilonen, J., and Savilahti, E.** Immunologic activity in the small intestinal mucosa of pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes* **52** (2003) 2287-2295
- WHO.** (1999). Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation: Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization, Geneva
(http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf) Stand: 01.05.2012
- WHO.** Pregnancy, Childbirth, Postpartum and Newborn Care: A guide for essential practice - Integrated Management of Pregnancy and Childbirth. World Health Organization, Geneva, 2003a
- WHO.** Managing newborn problems: a guide for doctors, nurses, and midwives - Integrated management of pregnancy and childbirth. World Health Organization, Geneva, 2003b
- WHO.** Handbook IMCI: Integrated Management of Childhood Illness. World Health Organization, Geneva, 2005a
- WHO.** (2005b). Communicable disease profile for tsunami affected areas Indonesia. World Health Organization, Geneva
(http://www.who.int/hac/techguidance/pht/communicable_diseases/cds_profile_tsunami_february_2005.pdf) Stand: 23.04.2012
- WHO.** (2005c). Communicable disease toolkit for tsunami affected areas Surveillance system for emergency phase. World Health Organization, Geneva
(http://www.who.int/hac/techguidance/pht/communicable_diseases/cds_ewarn_tsunami.pdf) Stand: 23.04.2012
- WHO.** (2009a). Diarrhoeal disease. World Health Organization, Geneva
(<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>) Stand: 29.03.2013
- WHO.** (2009b). Acute care - Integrated Management of Adolescent and Adult Illness. World Health Organization, Geneva (http://www.who.int/hiv/pub/imai/acute_care.pdf) Stand: 02.05.2012
- Wilkin, T.J.** Antibody markers in predicting type 1 diabetes: a review. *J R Soc Med* **83** (1990) 632-636
- Willcox, A., Richardson, S.J., Bone, A.J., Foulis, A.K., and Morgan, N.G.** Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* **155** (2009) 173-181
- Williams, A.J., and Bingley, P.J.** Worth the wait: type 1 diabetes prospective birth cohort studies enter adolescence. *Diabetologia* **55** (2012) 1873-1876

- Williams, A.J., Norcross, A.J., Dix, R.J., Gillespie, K.M., Gale, E.A., and Bingley, P.J.** The prevalence of insulin autoantibodies at the onset of Type 1 diabetes is higher in males than females during adolescence. *Diabetologia* **46** (2003) 1354-1356
- Williams, C.H., Oikarinen, S., Tauriainen, S., Salminen, K., Hyoty, H., and Stanway, G.** Molecular analysis of an echovirus 3 strain isolated from an individual concurrently with appearance of islet cell and IA-2 autoantibodies. *J Clin Microbiol* **44** (2006) 441-448
- Willis, J.A., Scott, R.S., Darlow, B.A., Lewy, H., Ashkenazi, I., and Laron, Z.** Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *J Pediatr Endocrinol Metab* **15** (2002) 645-647
- Wilson, C., Connolly, J.M., and Thomson, D.** Coxsackie B2 virus infection and acute-onset diabetes in a child. *Br Med J* **1** (1977) 1008
- Winkler, C., Illig, T., Koczwara, K., Bonifacio, E., and Ziegler, A.G.** HHEX-IDE polymorphism is associated with low birth weight in offspring with a family history of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **94** (2009) 4113-4115
- Winkler, C., Lauber, C., Adler, K., Grallert, H., Illig, T., Ziegler, A.G., and Bonifacio, E.** An interferon-induced helicase (IFIH1) gene polymorphism associates with different rates of progression from autoimmunity to type 1 diabetes. *Diabetes* **60** (2011) 685-690
- Wucherpfennig, K.W., and Strominger, J.L.** Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* **80** (1995) 695-705
- Yan, T., Yin, W., Zhou, L., Jiang, Y., Shen, Z., Shao, Z., and Lu, J.** Postoperative fever: the potential relationship with prognosis in node negative breast cancer patients. *PLoS One* **5** (2010) e15903
- Yang, X.O., Nurieva, R., Martinez, G.J., Kang, H.S., Chung, Y., Pappu, B.P., Shah, B., Chang, S.H., Schluns, K.S., Watowich, S.S., Feng, X.H., Jetten, A.M., and Dong, C.** Molecular antagonism and plasticity of regulatory and inflammatory T cell programs. *Immunity* **29** (2008) 44-56
- Yasuda, H., Nagata, M., Moriyama, H., Kobayashi, H., Akisaki, T., Ueda, H., Hara, K., and Yokono, K.** Development of fulminant Type 1 diabetes with thrombocytopenia after influenza vaccination: a case report. *Diabet Med* **29** (2012) 88-89
- Yin, H., Berg, A.K., Tuvemo, T., and Frisk, G.** Enterovirus RNA is found in peripheral blood mononuclear cells in a majority of type 1 diabetic children at onset. *Diabetes* **51** (2002) 1964-1971
- Ylipaasto, P., Klingel, K., Lindberg, A.M., Otonkoski, T., Kandolf, R., Hovi, T., and Roivainen, M.** Enterovirus infection in human pancreatic islet cells, islet tropism in vivo and receptor involvement in cultured islet beta cells. *Diabetologia* **47** (2004) 225-239
- Ylipaasto, P., Kutlu, B., Rasilainen, S., Rasschaert, J., Salmela, K., Teerijoki, H., Korsgren, O., Lahesmaa, R., Hovi, T., Eizirik, D.L., Otonkoski, T., and Roivainen, M.** Global profiling of coxsackievirus- and cytokine-induced gene expression in human pancreatic islets. *Diabetologia* **48** (2005) 1510-1522
- Yoneyama, M., Kikuchi, M., Matsumoto, K., Imaizumi, T., Miyagishi, M., Taira, K., Foy, E., Loo, Y.M., Gale, M., Jr., Akira, S., Yonehara, S., Kato, A., and Fujita, T.** Shared and unique functions of the DEXD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity. *J Immunol* **175** (2005) 2851-2858
- Yoon, J., Onodera, T., and Notkins, A.L.** Virus-induced diabetes mellitus: VIII. Passage of encephalomyocarditis virus and severity of diabetes in susceptible and resistant strains of mice. *J Gen Virol* **37** (1977) 225-232
- Yoon, J.W., Onodera, T., and Notkins, A.L.** Virus-induced diabetes mellitus. XV. Beta cell damage and insulin-dependent hyperglycemia in mice infected with coxsackie virus B4. *J Exp Med* **148** (1978) 1068-1080
- Yoon, J.W., Austin, M., Onodera, T., and Notkins, A.L.** Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* **300** (1979) 1173-1179

- Yu, J., Yu, L., Bugawan, T.L., Erlich, H.A., Barriga, K., Hoffman, M., Rewers, M., and Eisenbarth, G.S.** Transient antiislet autoantibodies: infrequent occurrence and lack of association with "genetic" risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* **85** (2000) 2421-2428
- Zhang, G., Hu, Y., Wang, H., Zhang, L., Bao, Y., and Zhou, X.** High incidence of multiple viral infections identified in upper respiratory tract infected children under three years of age in Shanghai, China. *PLoS One* **7** (2012) e44568
- Zhou, X., Bailey-Bucktrout, S.L., Jeker, L.T., Penaranda, C., Martinez-Llordella, M., Ashby, M., Nakayama, M., Rosenthal, W., and Bluestone, J.A.** Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo. *Nat Immunol* **10** (2009) 1000-1007
- Ziegler, A.G., and Nepom, G.T.** Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity* **32** (2010) 468-478
- Ziegler, A.G., Bonifacio, E., and the BABYDIAB-BABYDIET Study Group.** Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* **55** (2012) 1937-1943
- Ziegler, A.G., Hummel, M., Schenker, M., and Bonifacio, E.** Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* **48** (1999) 460-468
- Ziegler, A.G., Schmid, S., Huber, D., Hummel, M., and Bonifacio, E.** Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* **290** (2003) 1721-1728

Anhang

Anhang

Anhang 1

Wochenprotokoll Erkrankungen und Medikamente des Kindes

Name des Kindes _____ Geburtsdatum: _____ Woche vom: _____ bis _____

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Erkrankung wenn ja, welche:							
Fieber (d.h. 38°C oder höher)							
Arztbesuch wenn ja, Diagnose:							
Medikamente wenn ja, welche:							
Sonstige Gabe von Vitaminen, Mineralstoffen oder Zusätzen wie Fischöl- Kapseln (z.B. Lebertran) wenn ja, welche:							

Anhang 2: Einteilung der Infektionsgruppen

Gastrointestinale Infektionen

- A09.-: Sonstige und nicht näher bezeichnete Gastroenteritis und Kolitis infektiösen und nicht näher bezeichneten Ursprungs
- A09.0: Sonstige und nicht näher bezeichnete Gastroenteritis und Kolitis infektiösen Ursprungs
- A09.9: Sonstige und nicht näher bezeichnete Gastroenteritis und Kolitis nicht näher bezeichneten Ursprungs
- A08.0: Enteritis durch Rotaviren
- A08.1: Akute Gastroenteritis durch Norovirus [Norwalk-Virus]
- A08.3: Enteritis durch sonstige Viren
- A08.4: Virusbedingte Darminfektion, nicht näher bezeichnet
- R11: Übelkeit und Erbrechen

Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereiches und des Auges

Infektionen der oberen Atemwege

- J00: Akute Rhinopharyngitis [Erkältungsschnupfen]
- J01.9: Akute Sinusitis, nicht näher bezeichnet
- J02.0: Streptokokken-Pharyngitis
- J02.9: Akute Pharyngitis, nicht näher bezeichnet
- J03.0: Streptokokken-Tonsillitis
- J03.9: Akute Tonsillitis, nicht näher bezeichnet
- J04.0: Akute Laryngitis
- J05.0: Akute obstruktive Laryngitis [Krupp]
- J06.9: Akute Infektion der oberen Atemwege, nicht näher bezeichnet
- J35.9: Chronische Krankheit der Gaumenmandeln und der Rachenmandel, nicht näher bezeichnet
- J38.5: Laryngospasmus [Laryngitis subglottica (Pseudokrupp)]
- R05: Husten

Infektionen der unteren Atemwege

- J10.8: Grippe mit sonstigen Manifestationen, sonstige Influenzaviren nachgewiesen
- J11.1: Grippe mit sonstigen Manifestationen an den Atemwegen, Viren nicht nachgewiesen
- J11.8: Grippe mit sonstigen Manifestationen, Viren nicht nachgewiesen
- J18.0: Bronchopneumonie, nicht näher bezeichnet

- J18.9: Pneumonie, nicht näher bezeichnet
- J20.5: Akute Bronchitis durch Respiratory-Syncytial-Viren [RS-Viren]
- J20.9: Akute Bronchitis, nicht näher bezeichnet
- J40: Bronchitis, nicht als akut oder chronisch bezeichnet
- J42: Nicht näher bezeichnete chronische Bronchitis
- J98: Sonstige Krankheiten der Atemwege
- J98.0: Krankheiten der Bronchien, anderenorts nicht klassifiziert

Infektionen des HNO-Trakts

- A38: Scharlach
- H65.0: Akute seröse Otitis media
- H65.1: Sonstige akute nichteitrigige Otitis media
- H65.4: Sonstige chronische nichteitrigige Otitis media
- H66.3: Sonstige chronische eitrigige Otitis media
- H66.9: Otitis media, nicht näher bezeichnet
- H73.0: Akute Myringitis
- H92.0: Otalgie

Infektionen des Auges und seiner Anhangsgebilde

- H00.0: Hordeolum und sonstige tiefe Entzündung des Augenlides
- H01.9: Entzündung des Augenlides, nicht näher bezeichnet
- H04.4: Chronische Entzündung der Tränenwege
- H10.9: Konjunktivitis, nicht näher bezeichnet

Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen

- B00.1: Dermatitis vesicularis durch Herpesviren
- B00.2: Gingivostomatitis herpetica und Pharyngotonsillitis herpetica
- B00.9: Infektion durch Herpesviren, nicht näher bezeichnet
- B01.9: Varizellen ohne Komplikation
- B07: Viruswarzen
- B08.1: Molluscum contagiosum
- B08.2: Exanthema subitum [Sechste Krankheit]
- B08.3: Erythema infectiosum [Fünfte Krankheit]
- B08.4: Vesikuläre Stomatitis mit Exanthem durch Enteroviren
- B08.5: Vesikuläre Pharyngitis durch Enteroviren
- B08.8: Sonstige näher bezeichnete Virusinfektionen, die durch Haut- und Schleimhautläsionen gekennzeichnet sind

- B09: Nicht näher bezeichnete Virusinfektion, die durch Haut- und Schleimhautläsionen gekennzeichnet ist
- B86: Skabies
- B35.3: Tinea pedis
- B36.9: Oberflächliche Mykose, nicht näher bezeichnet
- B37.0: Candida-Stomatitis
- B37.2: Kandidose der Haut und der Nägel
- L22: Windeldermatitis
- L03.0-: Phlegmone an Fingern und Zehen
- L03.01: Phlegmone an Fingern
- L08.9: Lokale Infektion der Haut und der Unterhaut, nicht näher bezeichnet
- R21: Hautausschlag und sonstige unspezifische Hauteruptionen

Sonstige Infektionen

- A49.0: Staphylokokkeninfektion nicht näher bezeichneter Lokalisation
- A49.1: Streptokokkeninfektion nicht näher bezeichneter Lokalisation
- A49.2: Infektion durch Haemophilus influenzae nicht näher bezeichneter Lokalisation
- A49.9: Bakterielle Infektion, nicht näher bezeichnet
- A93.1: Pappataci-Fieber
- B34.9: Virusinfektion, nicht näher bezeichnet
- B37.3: Kandidose der Vulva und der Vagina
- B37.9: Kandidose, nicht näher bezeichnet
- B49: Nicht näher bezeichnete Mykose
- B95.0!: Streptokokken, Gruppe A, als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind
- B99: Sonstige und nicht näher bezeichnete Infektionskrankheiten
- G00.1: Pneumokokkenmeningitis
- K05.0: Akute Gingivitis
- K12.1: Sonstige Formen der Stomatitis
- N30.0: Akute Zystitis
- N30.9: Zystitis, nicht näher bezeichnet
- N39.0: Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet
- N76.2: Akute Vulvitis
- P36.9: Bakterielle Sepsis beim Neugeborenen, nicht näher bezeichnet
- P39.1: Konjunktivitis und Dakryozystitis beim Neugeborenen

- P39.9: Infektion, die für die Perinatalperiode spezifisch ist, nicht näher bezeichnet
- P58.2: Neugeborenenikterus durch Infektion
- R50.9: Fieber, nicht näher bezeichnet
- R56.0: Fieberkrämpfe

Anhang 3: Anzahl der erfassten Tage zwischen im ersten Lebensjahr serokonvertierten und später serokonvertierten, im ersten Lebensjahr serokonvertierten und Autoantikörper negativen Kindern

Anzahl der erfassten Tage Median (IQR)	im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder	später serokonvertierte Kinder	p-Wert	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert
erstes Lebensjahr (1. – 365. Tag)	284,5 (173,0) (n=6)	317,0 (149,5) (n=20)	0,95	357,0 (151,0) (n=123)	0,93
erste 6 Lebensmonate (1. – 183.Tag)	183,0 (88,5) (n=6)	178,5 (48,5) (n=20)	0,88	183,0 (39,0) (n=122)	0,93
0. bis 2. Lebensmonat (1. – 91. Tag)	91,0 (10,5) (n=6)	91,0 (0,0) (n=20)	0,41	91,0 (0,0) (n=122)	0,20
3. bis 5. Lebensmonat (92. –183. Tag)	92,0 (78,0) (n=5)	87,5 (48,5) (n=20)	0,78	92,0 (39,0) (n=121)	0,99
zweite 6 Lebensmonate (184. – 365. Tag)	148,0 (131,0) (n=6)	172,5 (139,5) (n=20)	0,98	182,0 (136,0) (n=112)	1,00
6. bis 8. Lebensmonat (184. – 274. Tag)	83,0 (57,0) (n=6)	87,5 (68,5) (n=20)	0,78	91,0 (62,0) (n=104)	1,00
9. bis 12. Lebensmonat (275. – 365. Tag)	65,0 (74,0) (n=5)	91,0 (65,0) (n=18)	0,76	91,0 (79,0) (n=102)	0,95

Anhang 4: Anzahl der erfassten Tage bei Fällen und Kontrollen beim Matching

Anzahl der erfassten Tage Median (IQR)	Fälle	Kontrollen	p-Wert
Geburt bis Serokonversion	341,5 (366,0) (n=16)	345,5 (451,5) (n=32)	0,64
Letzte Autoantikörper negative Blutprobe bis Serokonversion	91,0 (93,5) (n=13)	93,0 (57,5) (n=29)	0,28
6 Monate vor Serokonversion	146,0 (116,0) (n=15)	181,0 (75,0) (n=31)	0,41

Anhang 5: Anzahl der Erkrankungstage bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

Anzahl der Erkrankungstage pro 100 erfasste Tage	Infektionserkrankungen jeder Art			Gastrointestinale Infektionen			Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges			Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Sonstige Infektionen		
	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	20,1(16,0) (n=22)	18,2(17,2) (n=85)	0,28	1,5 (2,1) (n=22)	0,4 (2,0) (n=85)	0,06	14,2 (14,3) (n=22)	13,3 (17,8) (n=85)	0,36	1,5 (3,3) (n=22)	1,1 (3,4) (n=85)	0,41	0,1 (0,6) (n=22)	0,0 (0, 4) (n=85)	0,17
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	31,8(31,6) (n=22)	29,5(29,4) (n=81)	0,69	1,8 (2,6) (n=22)	0,0 (2,3) (n=81)	0,23	21,2 (27,6) (n=22)	22,5 (25,8) (n=81)	0,50	1,8 (4,5) (n=22)	1,3 (4,7) (n=81)	0,60	0,2 (0,8) (n=22)	0,0 (0,4) (n=81)	0,12
erstes Lebensjahr	19,3(13,4) (n=22)	12,5(17,0) (n=85)	0,01	1,0 (2,5) (n=22)	0,0 (1,7) (n=85)	0,03	13,9 (12,8) (n=22)	9,1 (13,4) (n=85)	0,04	0,0 (3,3) (n=22)	0,0 (3,2) (n=85)	0,90	0,0 (0,0) (n=22)	0,0 (0,0) (n=85)	0,86
erste 6 Lebensmonate	7,7 (11,8) (n=22)	4,1 (10,6) (n=84)	0,06	0,0 (1,1) (n=22)	0,0 (0,0) (n=84)	0,14	5,5 (15,0) (n=22)	3,2 (6,8) (n=84)	0,15	0,0 (0,0) (n=22)	0,0 (0,0) (n=84)	0,41	0,0 (0,0) (n=22)	0,0 (0,0) (n=84)	0,25
zweite 6 Lebensmonate	32,6(31,0) (n=22)	23,4(30,5) (n=77)	0,08	0,0 (2,7) (n=22)	0,0 (0,0) (n=77)	0,12	22,6 (27,9) (n=22)	17,6 (24,0) (n=77)	0,07	0,0 (5,4) (n=22)	0,0 (3,3) (n=77)	0,78	0,0 (0,0) (n=22)	0,0 (0,0) (n=77)	0,74
zweites Lebensjahr	23,7(29,2) (n=19)	33,9(37,3) (n=65)	0,58	0,0 (3,3) (n=19)	0,0 (3,4) (n=65)	0,89	11,5 (31,4) (n=19)	20,3 (31,5) (n=65)	0,29	0,9 (4,4) (n=19)	0,8 (4,9) (n=65)	0,87	0,0 (1,4) (n=19)	0,0 (0,0) (n=65)	0,06
drittes Lebensjahr	31,5(69,0) (n=12)	31,1(51,9) (n=43)	0,89	0,4 (1,4) (n=12)	0,0 (1,3) (n=43)	0,61	14,5 (34,8) (n=12)	22,0 (35,3) (n=43)	0,34	0,0 (2,1) (n=12)	0,0 (1,1) (n=43)	0,72	0,0 (0,0) (n=12)	0,0 (0,0) (n=43)	0,82

Anhang 6: Anzahl der Infektionen der Untergruppe Infektionen der oberen Atemwege bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

Anzahl der Infektionen pro 100 erfasste Tage für den gesamten Zeitraum der Datenerfassung Median (IQR)		Autoantikörper positive Kinder (n=26)	Autoantikörper negative Kinder (n=123)	p-Wert
Infektionen der oberen Atemwege				
Akute Rhinopharyngitis (Erkältungsschnupfen)	J00	1,0 (1,3)	0,5 (0,8)	<0,01
Akute Sinusitis, nicht näher bezeichnet	J01.9	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,91
Akute Pharyngitis, nicht näher bezeichnet	J02.9	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,87
Akute Laryngitis	J04.0	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,86
Akute Infektion der oberen Atemwege, nicht näher bezeichnet	J06.9	0,3 (0,7)	0,2 (0,4)	0,32
Laryngospasmus - Laryngitis subglottica (Pseudokrapp)	J38.5	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,26
Husten	R05	0,3 (0,6)	0,1 (0,5)	0,16
Infektionen der unteren Atemwege				
Akute Bronchitis durch Respiratory-Syncytial-Viren [RS-Viren]	J20.5	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,81
Akute Bronchitis, nicht näher bezeichnet	J20.9	0,0 (0,3)	0,0 (0,2)	0,78
Infektionen des HNO-Bereichs				
Scharlach: A-Streptokokken	A38	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,96
Otitis media, nicht näher bezeichnet	H66.9	0,0 (0,3)	0,0 (0,2)	0,77
Otalgie	H92.0	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,94
Infektionen des Auges und seiner Anhangsgebilde				
Konjunktivitis, nicht näher bezeichnet	H10.9	0,1 (0,2)	0,0 (0,1)	0,14
* bei den anderen ICD-10 Diagnosen war kein Mann-Whitney U Test möglich, da sie entweder nur bei Autoantikörper positiven oder negativen Kindern aufgetreten waren				

Anhang 7: Anzahl der Fieberereignisse Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

Anzahl der Fieberereignisse pro 100 erfasste Tage	Gesamte Fieberereignisse			Fieberereignisse mit jeder Art von Infektionserkrankung			Fieberereignisse mit Gastrointestinalen Infektionen			Fieberereignisse mit Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges		
	Autoantikörper positive Kinder	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Autoantikörper positive Kinder	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Autoantikörper positive Kinder	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Autoantikörper positive Kinder	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	1,0 (0,8) (n=26)	0,6 (0,8) (n=123)	<0,01	0,8 (0,8) (n=26)	0,5 (0,7) (n=123)	0,02	0,0 (0,2) (n=26)	0,0 (0,1) (n=123)	0,32	0,4 (0,8) (n=26)	0,3 (0,7) (n=123)	0,01
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	1,2 (2,6) (n=26)	0,8 (1,3) (n=116)	0,01	0,9 (2,4) (n=26)	0,6 (1,1) (n=116)	0,02	0,0 (0,2) (n=26)	0,0 (0,1) (n=116)	0,17	0,6 (1,7) (n=26)	0,4 (1,0) (n=116)	0,03
erstes Lebensjahr	0,8 (0,7) (n=26)	0,5 (0,8) (n=123)	0,04	0,7 (0,6) (n=26)	0,3 (0,7) (n=123)	0,07	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=123)	0,93	0,3 (0,7) (n=26)	0,3 (0,5) (n=123)	0,07
erste 6 Lebensmonate	0,0 (0,7) (n=26)	0,0 (0,5) (n=122)	0,32	0,0 (0,5) (n=26)	0,0 (0,5) (n=122)	0,46	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=122)	0,52	0,0 (0,5) (n=26)	0,0 (0,0) (n=122)	0,07
zweite 6 Lebensmonate	1,1 (2,4) (n=26)	0,5 (1,6) (n=112)	0,17	1,1 (1,8) (n=26)	0,5 (1,5) (n=112)	0,12	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=112)	0,87	0,6 (1,2) (n=26)	0,0 (1,0) (n=112)	0,22
zweites Lebensjahr	1,1 (1,1) (n=22)	0,8 (1,6) (n=95)	0,03	0,9 (1,0) (n=22)	0,5 (1,5) (n=95)	0,07	0,0 (0,3) (n=22)	0,0 (0,0) (n=95)	0,31	0,5 (1,3) (n=22)	0,3 (0,9) (n=95)	0,67
drittes Lebensjahr	0,9 (1,4) (n=15)	0,5 (1,3) (n=69)	0,31	0,3 (1,4) (n=15)	0,5 (1,1) (n=69)	0,73	0,0 (0,3) (n=15)	0,0 (0,0) (n=69)	0,52	0,3 (1,0) (n=15)	0,3 (0,6) (n=69)	0,87

Anhang 7: Anzahl der Fieberereignisse Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

Anzahl der Fieberereignisse pro 100 erfasste Tage	Fieberereignisse mit Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Fieberereignisse mit Sonstigen Infektionen			Fieberereignisse mit nicht infektiöser bedingten Erkrankungen		
	Autoantikörper positive Kinder	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Autoantikörper positive Kinder	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Autoantikörper positive Kinder	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	0,0 (0,1) (n=26)	0,0 (0,1) (n=123)	0,49	0,1 (0,2) (n=26)	0,0 (0,1) (n=123)	0,08	0,3 (0,5) (n=26)	0,0 (0,2) (n=123)	<0,01
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	0,0 (0,1) (n=26)	0,0 (0,1) (n=116)	0,39	0,1 (0,3) (n=26)	0,0 (0,1) (n=116)	0,03	0,3 (0,5) (n=26)	0,0 (0,2) (n=116)	<0,01
erstes Lebensjahr	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=123)	0,80	0,0 (0,3) (n=26)	0,0 (0,0) (n=123)	0,33	0,0 (0,4) (n=26)	0,0 (0,3) (n=123)	0,24
erste 6 Lebensmonate	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=122)	0,30	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=122)	0,93	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=122)	0,95
zweite 6 Lebensmonate	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=112)	0,58	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=112)	0,22	0,0 (0,5) (n=26)	0,0 (0,0) (n=112)	0,21
zweites Lebensjahr	0,0 (0,3) (n=22)	0,0 (0,0) (n=95)	0,56	0,0 (0,3) (n=22)	0,0 (0,0) (n=95)	0,04	0,1 (0,5) (n=22)	0,0 (0,0) (n=95)	0,01
drittes Lebensjahr	0,0 (0,0) (n=15)	0,0 (0,0) (n=69)	0,67	0,0 (0,0) (n=15)	0,0 (0,0) (n=69)	0,68	0,0 (0,3) (n=15)	0,0 (0,0) (n=69)	0,06

Anhang 8: Anzahl der Fiebertage bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

Anzahl der Fiebertage pro 100 erfasste Tage	Gesamte Fiebertage			Fiebertage mit jeder Art von Infektionserkrankung			Fiebertage mit Gastrointestinalen Infektionen			Fiebertage mit Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges		
	Auto-antikörper positive Kinder	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	2,1 (1,6) (n=22)	1,4 (2,7) (n=85)	0,06	1,9 (1,7) (n=22)	1,3 (2,8) (n=85)	0,15	0,0 (0,3) (n=22)	0,0 (0,3) (n=85)	0,92	0,8 (1,7) (n=22)	0,6 (1,9) (n=85)	0,11
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	2,6 (3,9) (n=22)	2,3 (3,9) (n=81)	0,14	2,2 (3,8) (n=22)	2,0 (3,7) (n=81)	0,16	0,0 (0,3) (n=22)	0,0 (0,3) (n=81)	0,91	1,1 (2,7) (n=22)	0,8 (0,3) (n=81)	0,16
erstes Lebensjahr	1,7 (1,8) (n=22)	1,1 (2,1) (n=85)	0,11	1,4 (1,8) (n=22)	1,1 (1,9) (n=85)	0,23	0,0 (0,0) (n=22)	0,0 (0,0) (n=85)	0,63	0,6 (1,4) (n=22)	0,3 (1,4) (n=85)	0,39
erste 6 Lebensmonate	0,0 (1,6) (n=22)	0,0 (0,5) (n=84)	0,24	0,0 (1,1) (n=22)	0,0 (0,0) (n=84)	0,29	0,0 (0,0) (n=22)	0,0 (0,0) (n=84)	0,83	0,0 (1,1) (n=22)	0,0 (0,0) (n=84)	0,04
zweite 6 Lebensmonate	2,7 (5,7) (n=22)	2,2 (4,4) (n=77)	0,44	2,3 (5,7) (n=22)	1,6 (3,8) (n=77)	0,32	0,0 (0,0) (n=22)	0,0 (0,0) (n=77)	0,47	0,8 (2,7) (n=22)	0,5 (2,7) (n=77)	0,69
zweites Lebensjahr	2,7 (1,9) (n=19)	2,2 (5,4) (n=65)	0,31	1,9 (2,7) (n=19)	1,1 (5,0) (n=65)	0,37	0,0 (0,0) (n=19)	0,0 (0,0) (n=65)	0,89	0,5 (2,7) (n=19)	0,8 (2,7) (n=65)	0,98
drittes Lebensjahr	1,9 (3,9) (n=12)	0,9 (3,7) (n=43)	0,28	0,7 (3,4) (n=12)	0,8 (3,7) (n=43)	0,96	0,0 (0,0) (n=12)	0,0 (0,0) (n=43)	0,84	0,7 (2,7) (n=12)	0,0 (2,6) (n=43)	0,63

Anhang 8: Anzahl der Fiebertage bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

Anzahl der Fiebertage pro 100 erfasste Tage	Fiebertage mit Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Fiebertage mit Sonstigen Infektionen			Fiebertage mit nicht infektiösen Erkrankungen		
	Autoantikörper positive Kinder	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Autoantikörper positive Kinder	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Autoantikörper positive Kinder	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	0,0 (0,4) (n=22)	0,0 (0,3) (n=85)	0,45	0,0 (0,5) (n=22)	0,0 (0,0) (n=85)	0,04	0,5 (0,5) (n=22)	0,0 (0,4) (n=85)	<0,01
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	0,0 (0,5) (n=22)	0,0 (0,3) (n=81)	0,53	0,0 (0,6) (n=22)	0,0 (0,0) (n=81)	0,04	0,6 (1,0) (n=22)	0,0 (0,4) (n=81)	<0,01
erstes Lebensjahr	0,0 (0,0) (n=22)	0,0 (0,0) (n=85)	0,30	0,0 (0,0) (n=22)	0,0 (0,0) (n=85)	0,69	0,0 (0,7) (n=22)	0,0 (0,3) (n=85)	0,26
erste 6 Lebensmonate	0,0 (0,0) (n=22)	0,0 (0,0) (n=84)	0,63	0,0 (0,0) (n=22)	0,0 (0,0) (n=84)	0,30	0,0 (0,0) (n=22)	0,0 (0,0) (n=84)	0,73
zweite 6 Lebensmonate	0,0 (0,0) (n=22)	0,0 (0,0) (n=77)	0,37	0,0 (0,0) (n=22)	0,0 (0,0) (n=77)	0,39	0,0 (1,1) (n=22)	0,0 (0,0) (n=77)	0,19
zweites Lebensjahr	0,0 (0,8) (n=19)	0,0 (0,8) (n=65)	0,93	0,0 (0,8) (n=19)	0,0 (0,0) (n=65)	0,01	0,3 (1,1) (n=19)	0,0 (0,3) (n=65)	0,02
drittes Lebensjahr	0,0 (0,0) (n=12)	0,0 (0,0) (n=43)	0,36	0,0 (0,0) (n=12)	0,0 (0,0) (n=43)	0,63	0,0 (0,4) (n=12)	0,0 (0,0) (n=43)	0,21

Anhang 9: Anzahl der Infektionen ohne Fieber bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

Anzahl der Infektionen ohne Fieber pro 100 erfasste Tage	Infektionserkrankungen jeder Art			Gastrointestinale Infektionen			Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges			Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Sonstige Infektionen		
	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	1,4 (1,0) (n=26)	1,1 (1,0) (n=123)	0,06	0,3 (0,4) (n=26)	0,0 (0,2) (n=123)	0,01	1,2 (1,0) (n=26)	0,9 (1,0) (n=123)	0,10	0,2 (0,3) (n=26)	0,0 (0,3) (n=123)	0,15	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=123)	0,60
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	1,8 (1,2) (n=26)	1,5 (2,0) (n=116)	0,55	0,2 (0,4) (n=26)	0,0 (0,2) (n=116)	0,18	1,3 (1,0) (n=26)	1,1 (1,5) (n=116)	0,36	0,1 (0,4) (n=26)	0,0 (0,3) (n=116)	0,26	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=116)	0,73
erstes Lebensjahr	1,4 (1,3) (n=26)	1,1 (1,1) (n=123)	0,01	0,3 (0,4) (n=26)	0,0 (0,0) (n=123)	<0,01	1,2 (1,3) (n=26)	0,8 (0,8) (n=123)	0,01	0,0 (0,3) (n=26)	0,0 (0,3) (n=123)	0,72	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=123)	0,46
erste 6 Lebensmonate	1,0 (1,1) (n=26)	0,7 (1,1) (n=122)	0,09	0,0 (0,5) (n=26)	0,0 (0,0) (n=122)	0,06	0,7 (0,9) (n=26)	0,5 (1,1) (n=122)	0,12	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=122)	0,56	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=122)	0,30
zweite 6 Lebensmonate	2,2 (2,7) (n=26)	1,1 (1,7) (n=112)	0,06	0,0 (0,5) (n=26)	0,0 (0,0) (n=112)	0,02	1,8 (1,5) (n=26)	0,8 (1,6) (n=112)	0,01	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=112)	0,88	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=112)	0,78
zweites Lebensjahr	1,4 (2,2) (n=22)	1,4 (1,9) (n=95)	0,57	0,0 (0,5) (n=22)	0,0 (0,3) (n=95)	0,98	0,8 (1,8) (n=22)	1,1 (1,9) (n=95)	0,21	0,0 (0,3) (n=22)	0,0 (0,3) (n=95)	0,46	0,0 (0,0) (n=22)	0,0 (0,0) (n=95)	0,78
drittes Lebensjahr	1,7 (3,0) (n=15)	1,4 (2,0) (n=69)	0,63	0,0 (0,3) (n=15)	0,0 (0,3) (n=69)	0,29	1,0 (1,4) (n=15)	1,1 (1,5) (n=69)	0,50	0,0 (0,3) (n=15)	0,0 (0,0) (n=69)	0,20	0,0 (0,0) (n=15)	0,0 (0,0) (n=69)	0,24

Anhang 10: Anzahl der Infektionen mit Fieber bei Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern

Anzahl der Infektionen ohne Fieber pro 100 erfasste Tage	Infektionserkrankungen jeder Art			Gastrointestinale Infektionen			Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges			Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Sonstige Infektionen		
	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert	Auto-antikörper positive Kinder	Auto-antikörper negative Kinder	p-Wert
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	0,8 (0,8) (n=26)	0,5 (0,6) (n=123)	0,02	0,0 (0,2) (n=26)	0,0 (0,1) (n=123)	0,32	0,4 (0,8) (n=26)	0,3 (0,7) (n=123)	0,01	0,0 (0,1) (n=26)	0,0 (0,1) (n=123)	0,55	0,1 (0,2) (n=26)	0,0 (0,1) (n=123)	0,08
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	0,9 (2,4) (n=26)	0,6 (1,1) (n=116)	0,02	0,0 (0,2) (n=26)	0,0 (0,1) (n=116)	0,17	0,6 (1,7) (n=26)	0,4 (0,9) (n=116)	0,03	0,0 (0,1) (n=26)	0,0 (0,1) (n=116)	0,39	0,1 (0,3) (n=26)	0,0 (0,1) (n=116)	0,03
erstes Lebensjahr	0,7 (0,6) (n=26)	0,3 (0,7) (n=123)	0,09	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=123)	0,93	0,3 (0,7) (n=26)	0,3 (0,5) (n=123)	0,09	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=123)	0,80	0,0 (0,3) (n=26)	0,0 (0,0) (n=123)	0,33
erste 6 Lebensmonate	0,0 (0,5) (n=26)	0,0 (0,5) (n=122)	0,46	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=122)	0,52	0,0 (0,5) (n=26)	0,0 (0,0) (n=122)	0,07	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=122)	0,30	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=122)	0,93
zweite 6 Lebensmonate	0,8 (1,8) (n=26)	0,5 (1,5) (n=112)	0,15	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=112)	0,87	0,5 (1,2) (n=26)	0,0 (1,0) (n=112)	0,25	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=112)	0,58	0,0 (0,0) (n=26)	0,0 (0,0) (n=112)	0,22
zweites Lebensjahr	0,9 (0,9) (n=22)	0,5 (1,4) (n=95)	0,06	0,0 (0,3) (n=22)	0,0 (0,0) (n=95)	0,31	0,5 (1,3) (n=22)	0,3 (0,8) (n=95)	0,59	0,0 (0,3) (n=22)	0,0 (0,0) (n=95)	0,56	0,0 (0,3) (n=22)	0,0 (0,0) (n=95)	0,04
drittes Lebensjahr	0,3 (1,4) (n=15)	0,5 (1,1) (n=69)	0,75	0,0 (0,3) (n=15)	0,0 (0,0) (n=69)	0,52	0,3 (1,0) (n=15)	0,3 (0,6) (n=69)	0,85	0,0 (0,0) (n=15)	0,0 (0,0) (n=69)	0,67	0,0 (0,0) (n=15)	0,0 (0,0) (n=69)	0,68

Anhang 11: Anzahl der Infektionen bei Fällen und Kontrollen beim Matching

Anzahl der Infektionen pro 100 erfasste Tage	Infektionserkrankungen jeder Art			Gastrointestinale Infektionen			Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges			Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Sonstige Infektionen		
	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert
Median (IQR) (Fallzahl)															
Geburt bis Serokonversion	1,7 (1,2) (n=16)	1,8 (0,9) (n=32)	0,78	0,2 (0,5) (n=16)	0,0 (0,3) (n=32)	0,32	1,4 (0,9) (n=16)	1,3 (1,0) (n=32)	0,55	0,0 (0,2) (n=16)	0,3 (0,5) (n=32)	0,02	0,0 (0,2) (n=16)	0,0 (0,1) (n=32)	0,95
Letzte Autoantikörper negative Blutprobe bis Serokonversion	2,2 (3,6) (n=13)	2,4 (1,8) (n=29)	0,63	0,0 (0,8) (n=13)	0,0 (0,0) (n=29)	0,35	1,8 (2,3) (n=13)	2,2 (3,3) (n=29)	0,36	0,0 (0,0) (n=13)	0,0 (0,9) (n=29)	0,43	0,0 (0,0) (n=13)	0,0 (0,0) (n=29)	0,84
6 Monate vor Serokonversion	1,6 (2,2) (n=15)	2,2 (1,7) (n=31)	0,58	0,0 (0,6) (n=15)	0,0 (0,0) (n=31)	0,38	1,7 (2,2) (n=15)	1,6 (1,9) (n=31)	0,99	0,0 (0,0) (n=15)	0,0 (0,5) (n=31)	0,22	0,0 (0,0) (n=15)	0,0 (0,0) (n=31)	0,86

Anhang 12: Anzahl der Erkrankungstage bei Fällen und Kontrollen beim Matching

Anzahl der Erkrankungstage pro 100 erfasste Tage	Infektionserkrankungen jeder Art			Gastrointestinale Infektionen			Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges			Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Sonstige Infektionen		
	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert
Median (IQR) (Fallzahl)															
Geburt bis Serokonversion	16,7(12,0) (n=13)	18,9(22,3) (n=26)	0,56	0,0 (1,9) (n=13)	0,0 (1,8) (n=26)	0,70	11,8 (10,3) (n=13)	10,6 (14,1) (n=26)	0,89	0,0 (1,7) (n=13)	2,2 (4,4) (n=26)	0,04	0,0 (0,0) (n=13)	0,0 (0,0) (n=26)	0,61
Letzte Autoantikörper negative Blutprobe bis Serokonversion	24,0(62,9) (n=11)	24,5(21,7) (n=25)	1,00	0,0 (1,2) (n=11)	0,0 (0,0) (n=25)	0,74	19,7 (45,8) (n=11)	22,2 (25,0) (n=25)	0,78	0,0 (3,1) (n=11)	0,0 (2,8) (n=25)	0,62	0,0 (0,0) (n=11)	0,0 (0,0) (n=25)	0,89
6 Monate vor Serokonversion	13,1(31,6) (n=12)	27,3(35,6) (n=25)	0,20	0,0 (0,5) (n=12)	0,0 (0,0) (n=25)	0,74	12,3 (31,6) (n=12)	19,1 (28,1) (n=25)	0,81	0,0 (0,0) (n=12)	0,0 (2,7) (n=25)	0,24	0,0 (0,0) (n=12)	0,0 (0,0) (n=25)	0,95

Anhang 13: Anzahl der Infektionen ohne Fieber bei Fällen und Kontrollen beim Matching

Anzahl der Infektionen ohne Fieber pro 100 erfasste Tage	Infektionserkrankungen jeder Art			Gastrointestinale Infektionen			Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges			Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Sonstige Infektionen		
	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert
Median (IQR) (Fallzahl)															
Geburt bis Serokonversion	1,2 (0,9) (n=16)	1,1 (0,8) (n=32)	0,95	0,1 (0,4) (n=16)	0,0 (0,2) (n=32)	0,14	1,1 (0,9) (n=16)	0,9 (0,8) (n=32)	0,66	0,0 (0,1) (n=16)	0,2 (0,4) (n=32)	0,11	0,0 (0,0) (n=16)	0,0 (0,0) (n=32)	0,58
Letzte Autoantikörper negative Blutprobe bis Serokonversion	1,1 (1,6) (n=13)	1,7 (2,0) (n=29)	0,81	0,0 (0,0) (n=13)	0,0 (0,0) (n=29)	0,37	1,1 (1,4) (n=13)	1,2 (2,2) (n=29)	0,66	0,0 (0,0) (n=13)	0,0 (0,0) (n=29)	0,91	0,0 (0,0) (n=13)	0,0 (0,0) (n=29)	0,56
6 Monate vor Serokonversion	1,1 (1,6) (n=15)	1,5 (1,6) (n=31)	0,81	0,0 (0,5) (n=15)	0,0 (0,0) (n=31)	0,23	0,8 (1,1) (n=15)	1,1 (1,8) (n=31)	0,98	0,0 (0,0) (n=15)	0,0 (0,0) (n=31)	0,74	0,0 (0,0) (n=15)	0,0 (0,0) (n=31)	0,60

Anhang 14: Anzahl der Infektionen mit Fieber bei Fällen und Kontrollen beim Matching

Anzahl der Infektionen mit Fieber pro 100 erfasste Tage	Infektionserkrankungen jeder Art			Gastrointestinale Infektionen			Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges			Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Sonstige Infektionen		
	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert
Median (IQR) (Fallzahl)															
Geburt bis Serokonversion	0,7 (0,9) (n=16)	0,6 (0,6) (n=32)	1,00	0,0 (0,1) (n=16)	0,0 (0,1) (n=32)	0,65	0,5 (0,8) (n=16)	0,4 (0,6) (n=32)	0,62	0,0 (0,0) (n=16)	0,0 (0,1) (n=32)	0,05	0,0 (0,2) (n=16)	0,0 (0,1) (n=32)	0,68
Letzte Autoantikörper negative Blutprobe bis Serokonversion	1,1 (2,1) (n=13)	1,0 (1,7) (n=29)	0,62	0,0 (0,0) (n=13)	0,0 (0,0) (n=29)	0,68	0,9 (2,1) (n=13)	0,4 (1,1) (n=29)	0,29	0,0 (0,0) (n=13)	0,0 (0,0) (n=29)	0,37	0,0 (0,0) (n=13)	0,0 (0,0) (n=29)	0,63
6 Monate vor Serokonversion	0,5 (2,2) (n=15)	0,6 (1,1) (n=31)	0,82	0,0 (0,0) (n=15)	0,0 (0,0) (n=31)	0,81	0,5 (2,2) (n=15)	0,0 (1,1) (n=31)	0,35	0,0 (0,0) (n=15)	0,0 (0,0) (n=31)	0,11	0,0 (0,0) (n=15)	0,0 (0,0) (n=31)	0,63

Anhang 15: Anzahl der Fieberereignisse bei Fällen und Kontrollen beim Matching

Anzahl der Fieberereignisse pro 100 erfasste Tage	Gesamte Fieberereignisse			Fieberereignisse mit jeder Art von Infektionserkrankung			Fieberereignisse mit Gastrointestinalen Infektionen			Fieberereignisse mit Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges		
	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert
Median (IQR) (Fallzahl)												
Geburt bis Serokonversion	0,8 (1,1) (n=16)	0,8 (0,6) (n=32)	0,71	0,7 (0,9) (n=16)	0,6 (0,6) (n=32)	1,00	0,0 (0,1) (n=16)	0,0 (0,1) (n=32)	0,65	0,5 (0,8) (n=16)	0,4 (0,6) (n=32)	0,65
Letzte Autoantikörper negative Blutprobe bis Serokonversion	2,0 (1,5) (n=13)	1,1 (1,7) (n=29)	0,37	1,1 (2,1) (n=13)	1,0 (1,7) (n=29)	0,68	0,0 (0,0) (n=13)	0,0 (0,0) (n=29)	0,68	0,9 (2,1) (n=13)	0,4 (1,1) (n=29)	0,33
6 Monate vor Serokonversion	1,4 (2,2) (n=15)	1,1 (1,9) (n=31)	0,78	0,5 (2,2) (n=15)	0,6 (1,1) (n=31)	0,83	0,0 (0,0) (n=15)	0,0 (0,0) (n=31)	0,81	0,5 (2,2) (n=15)	0,0 (1,1) (n=31)	0,37

Anzahl der Fieberereignisse pro 100 erfasste Tage	Fieberereignisse mit Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Fieberereignisse mit Sonstigen Infektionen			Fieberereignisse mit nicht infektiösen Erkrankungen		
	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert
Median (IQR) (Fallzahl)									
Geburt bis Serokonversion	0,0 (0,0) (n=16)	0,0 (0,1) (n=32)	0,05	0,0 (0,2) (n=16)	0,0 (0,1) (n=32)	0,68	0,2 (0,5) (n=16)	0,1 (0,4) (n=32)	0,55
Letzte Autoantikörper negative Blutprobe bis Serokonversion	0,0 (0,0) (n=13)	0,0 (0,0) (n=29)	0,37	0,0 (0,0) (n=13)	0,0 (0,0) (n=29)	0,63	0,0 (0,6) (n=13)	0,0 (0,5) (n=29)	0,84
6 Monate vor Serokonversion	0,0 (0,0) (n=15)	0,0 (0,0) (n=31)	0,11	0,0 (0,0) (n=15)	0,0 (0,0) (n=31)	0,63	0,0 (0,5) (n=15)	0,0 (0,5) (n=31)	0,73

Anhang 16: Anzahl der Fiebertage bei Fällen und Kontrollen beim Matching

Anzahl der Fiebertage pro 100 erfasste Tage	Gesamte Fiebertage			Fiebertage mit jeder Art von Infektionserkrankung			Fiebertage mit Gastrointestinalen Infektionen			Fiebertage mit Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges		
	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert
Median (IQR) (Fallzahl)												
Geburt bis Serokonversion	2,4 (2,0) (n=13)	2,0 (1,7) (n=26)	0,95	1,9 (2,3) (n=13)	1,8 (1,9) (n=26)	0,82	0,0 (0,0) (n=13)	0,0 (0,7) (n=26)	0,30	1,2 (1,9) (n=13)	1,1 (1,9) (n=26)	0,92
Letzte Autoantikörper negative Blutprobe bis Serokonversion	3,3 (7,7) (n=11)	3,2 (5,0) (n=25)	0,90	2,2 (7,7) (n=11)	2,3 (4,3) (n=25)	0,90	0,0 (0,0) (n=11)	0,0 (0,0) (n=25)	0,36	1,5 (7,7) (n=11)	0,0 (3,5) (n=25)	0,61
6 Monate vor Serokonversion	2,6 (4,1) (n=12)	2,2 (3,5) (n=25)	0,82	1,9 (4,7) (n=12)	2,2 (4,3) (n=25)	0,74	0,0 (0,0) (n=12)	0,0 (0,0) (n=25)	0,34	1,9 (4,7) (n=12)	0,6 (3,3) (n=25)	0,67

Anzahl der Fiebertage pro 100 erfasste Tage	Fiebertage mit Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Fiebertage mit Sonstigen Infektionen			Fiebertage mit nicht infektiösen Erkrankungen		
	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert	Fälle	Kontrollen	p-Wert
Median (IQR) (Fallzahl)									
Geburt bis Serokonversion	0,0 (0,0) (n=13)	0,0 (0,5) (n=26)	0,12	0,0 (0,0) (n=13)	0,0 (0,0) (n=26)	0,41	0,5 (0,7) (n=13)	0,1 (0,8) (n=26)	0,55
Letzte Autoantikörper negative Blutprobe bis Serokonversion	0,0 (0,0) (n=11)	0,0 (0,0) (n=25)	0,40	0,0 (0,0) (n=11)	0,0 (0,0) (n=25)	0,94	0,0 (1,1) (n=11)	0,0 (0,8) (n=25)	0,73
6 Monate vor Serokonversion	0,0 (0,0) (n=12)	0,0 (0,0) (n=25)	0,11	0,0 (0,0) (n=12)	0,0 (0,0) (n=25)	0,95	0,0 (1,1) (n=12)	0,0 (0,8) (n=25)	0,96

Anhang 17: Anzahl der Infektionen bei im ersten Lebensjahr serokonvertierten und später serokonvertierten, im ersten Lebensjahr serokonvertierten und Autoantikörper negativen Kindern

Anzahl der Infektionen pro 100 erfasste Tage	Infektionserkrankungen jeder Art					Gastrointestinale Infektionen				
	Im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder	Später serokonvertierte Kinder	p-Wert	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder	Später serokonvertierte Kinder	p-Wert	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert
erstes Lebensjahr (1. – 365. Tag)	2,4 (2,8) (n=6)	1,9 (1,0) (n=20)	0,88	1,4 (1,1) (n=123)	0,14	0,1 (0,3) (n=6)	0,3 (0,5) (n=20)	0,18	0,0 (0,3) (n=123)	0,61
erste 6 Lebensmonate (1. – 183.Tag)	0,8 (3,3) (n=6)	1,3 (0,9) (n=20)	0,49	1,1 (0,9) (n=122)	0,93	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,6) (n=20)	0,09	0,0 (0,0) (n=122)	0,27
0. bis 2. Lebensmonat (1. – 91. Tag)	0,0 (1,4) (n=6)	1,1 (1,1) (n=20)	0,65	0,0 (1,1) (n=122)	0,80	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,36	0,0 (0,0) (n=122)	0,45
3. bis 5. Lebensmonat (92. –183. Tag)	2,2 (3,3) (n=5)	2,7 (2,9) (n=20)	0,97	1,1 (2,2) (n=121)	0,20	0,0 (0,0) (n=5)	0,0 (1,1) (n=20)	0,20	0,0 (0,0) (n=121)	0,43
zweite 6 Lebensmonate (184. – 365. Tag)	3,8 (3,3) (n=6)	2,9 (3,3) (n=20)	1,00	2,1 (2,2) (n=112)	0,16	0,3 (0,6) (n=6)	0,0 (0,6) (n=20)	0,97	0,0 (0,0) (n=112)	0,24
6. bis 8. Lebensmonat (184. – 274. Tag)	3,1 (2,3) (n=6)	2,4 (4,1) (n=20)	1,00	1,8 (2,2) (n=104)	0,13	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,48	0,0 (0,0) (n=104)	0,33
9. bis 12. Lebensmonat (275. – 365. Tag)	3,3 (3,7) (n=5)	3,3 (2,5) (n=18)	0,61	2,2 (2,2) (n=102)	0,22	1,1 (1,1) (n=5)	0,0 (1,1) (n=18)	0,44	0,0 (0,0) (n=102)	0,03

Anhang 17: Anzahl der Infektionen bei im ersten Lebensjahr serokonvertierten und später serokonvertierten, im ersten Lebensjahr serokonvertierten und Autoantikörper negativen Kindern

Anzahl der Infektionen pro 100 erfasste Tage	Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges					Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen					Sonstige Infektionen				
	Im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder	Später serokonvertierte Kinder	p-Wert	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder	Später serokonvertierte Kinder	p-Wert	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder	Später serokonvertierte Kinder	p-Wert	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert
Median (IQR) (Fallzahl)															
erstes Lebensjahr (1. – 365. Tag)	1,8 (1,8) (n=6)	1,7 (1,1) (n=20)	0,42	1,0 (0,9) (n=123)	0,04	0,0 (0,6) (n=6)	0,0 (0,4) (n=20)	0,92	0,0 (0,3) (n=123)	0,97	0,1 (1,3) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,12	0,0 (0,0) (n=123)	0,10
erste 6 Lebensmonate (1. – 183.Tag)	0,8 (1,6) (n=6)	1,1 (1,0) (n=20)	0,67	0,6 (1,1) (n=122)	0,65	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,28	0,0 (0,0) (n=122)	0,20	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,37	0,0 (0,0) (n=122)	0,56
0. bis 2. Lebensmonat (1. – 91. Tag)	0,0 (1,0) (n=6)	0,0 (1,0) (n=20)	0,81	0,0 (1,1) (n=122)	0,95	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,48	0,0 (0,0) (n=122)	0,32	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,40	0,0 (0,0) (n=122)	0,42
3. bis 5. Lebensmonat (92. –183. Tag)	2,2 (1,1) (n=5)	1,6 (2,9) (n=20)	0,97	1,1 (2,2) (n=121)	0,17	0,0 (0,0) (n=5)	0,0 (0,0) (n=20)	0,52	0,0 (0,0) (n=121)	0,49	0,0 (0,0) (n=5)	0,0 (0,0) (n=20)	0,07	0,0 (0,0) (n=121)	0,10
zweite 6 Lebensmonate (184. – 365. Tag)	2,8 (2,0) (n=6)	2,3 (2,4) (n=20)	0,86	1,6 (1,8) (n=112)	0,04	0,0 (1,2) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,60	0,0 (0,5) (n=112)	0,71	0,3 (0,8) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,09	0,0 (0,0) (n=112)	0,04
6. bis 8. Lebensmonat (184. – 274. Tag)	2,4 (2,3) (n=6)	2,2 (2,9) (n=20)	0,61	1,1 (2,2) (n=104)	0,04	0,0 (1,3) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,20	0,0 (0,0) (n=104)	0,19	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,10	0,0 (0,0) (n=104)	0,68
9. bis 12. Lebensmonat (275. – 365. Tag)	2,9 (2,2) (n=5)	2,2 (2,0) (n=18)	0,29	1,1 (2,5) (n=102)	0,10	0,0 (0,0) (n=5)	0,0 (0,0) (n=18)	0,80	0,0 (0,0) (n=102)	0,80	0,0 (1,1) (n=5)	0,0 (0,0) (n=18)	0,34	0,0 (0,0) (n=102)	0,03

Anhang 18: Anzahl der Infektionen ohne Fieber bei im ersten Lebensjahr serokonvertierten und später serokonvertierten, im ersten Lebensjahr serokonvertierten und Autoantikörper negativen Kindern

Anzahl der Infektionen ohne Fieber pro 100 erfasste Tage	Infektionserkrankungen jeder Art					Gastrointestinale Infektionen				
	Im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder	Später serokonvertierte Kinder	p-Wert	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder	Später serokonvertierte Kinder	p-Wert	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert
erstes Lebensjahr (1. – 365. Tag)	0,9 (1,8) (n=6)	1,4 (1,0) (n=20)	0,28	1,1 (1,1) (n=123)	0,75	0,0 (0,0) (n=6)	0,3 (0,5) (n=20)	0,08	0,0 (0,0) (n=123)	0,69
erste 6 Lebensmonate (1. – 183. Tag)	0,5 (0,5) (n=6)	1,1 (1,1) (n=20)	0,06	0,7 (1,1) (n=122)	0,37	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,6) (n=20)	0,12	0,0 (0,0) (n=122)	0,35
0. bis 2. Lebensmonat (1. – 91. Tag)	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (1,1) (n=20)	0,23	0,0 (1,1) (n=122)	0,17	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,48	0,0 (0,0) (n=122)	0,53
3. bis 5. Lebensmonat (92. – 183. Tag)	1,1 (1,1) (n=5)	2,2 (2,9) (n=20)	0,19	1,1 (2,2) (n=121)	0,84	0,0 (0,0) (n=5)	0,0 (1,1) (n=20)	0,20	0,0 (0,0) (n=121)	0,51
zweite 6 Lebensmonate (184. – 365. Tag)	1,4 (2,8) (n=6)	2,2 (2,3) (n=20)	0,57	1,1 (1,7) (n=112)	0,70	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,6) (n=20)	0,42	0,0 (0,0) (n=112)	0,89
6. bis 8. Lebensmonat (184. – 274. Tag)	1,6 (1,6) (n=6)	2,2 (2,9) (n=20)	0,90	1,1 (2,8) (n=104)	0,46	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,65	0,0 (0,0) (n=104)	0,46
9. bis 12. Lebensmonat (275. – 365. Tag)	2,2 (2,9) (n=5)	2,2 (2,2) (n=18)	0,85	1,1 (2,2) (n=102)	0,63	0,0 (0,0) (n=5)	0,0 (1,1) (n=18)	0,52	0,0 (0,0) (n=102)	0,42

Anhang 18: Anzahl der Infektionen ohne Fieber bei im ersten Lebensjahr serokonvertierten und später serokonvertierten, im ersten Lebensjahr serokonvertierten und Autoantikörper negativen Kindern

Anzahl der Infektionen ohne Fieber pro 100 erfasste Tage	Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges					Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen					Sonstige Infektionen				
	Im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder	Später serokonvertierte Kinder	p-Wert	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder	Später serokonvertierte Kinder	p-Wert	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder	Später serokonvertierte Kinder	p-Wert	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert
Median (IQR) (Fallzahl)															
erstes Lebensjahr (1. – 365. Tag)	0,9 (1,0) (n=6)	1,3 (1,2) (n=20)	0,53	0,8 (0,8) (n=123)	0,40	0,0 (0,4) (n=6)	0,0 (0,3) (n=20)	0,92	0,0 (0,3) (n=123)	0,95	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,10	0,0 (0,0) (n=123)	0,46
erste 6 Lebensmonate (1. – 183.Tag)	0,5 (0,5) (n=6)	1,0 (1,0) (n=20)	0,23	0,5 (1,1) (n=122)	0,69	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,28	0,0 (0,0) (n=122)	0,23	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	1,00	0,0 (0,0) (n=122)	0,63
0. bis 2. Lebensmonat (1. – 91. Tag)	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (1,1) (n=20)	0,41	0,0 (1,1) (n=122)	0,34	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,48	0,0 (0,0) (n=122)	0,34	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	1,00	0,0 (0,0) (n=122)	0,67
3. bis 5. Lebensmonat (92. –183. Tag)	1,1 (1,1) (n=5)	1,3 (2,9) (n=20)	0,52	0,0 (1,9) (n=121)	0,61	0,0 (0,0) (n=5)	0,0 (0,0) (n=20)	0,52	0,0 (0,0) (n=121)	0,51	0,0 (0,0) (n=5)	0,0 (0,0) (n=20)	1,00	0,0 (0,0) (n=121)	0,87
zweite 6 Lebensmonate (184. – 365. Tag)	1,4 (1,0) (n=6)	2,0 (1,5) (n=20)	0,37	0,8 (1,6) (n=112)	0,38	0,0 (0,6) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,54	0,0 (0,0) (n=112)	0,50	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,10	0,0 (0,0) (n=112)	0,24
6. bis 8. Lebensmonat (184. – 274. Tag)	1,1 (2,2) (n=6)	1,1 (2,6) (n=20)	0,58	1,1 (2,2) (n=104)	0,75	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,44	0,0 (0,0) (n=104)	0,58	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,10	0,0 (0,0) (n=104)	0,03
9. bis 12. Lebensmonat (275. – 365. Tag)	2,2 (2,2) (n=5)	2,2 (2,2) (n=18)	0,97	0,0 (1,7) (n=102)	0,39	0,0 (0,0) (n=5)	0,0 (0,0) (n=18)	0,96	0,0 (0,0) (n=102)	0,96	0,0 (0,0) (n=5)	0,0 (0,0) (n=18)	1,00	0,0 (0,0) (n=102)	0,63

Anhang 19: Anzahl der Infektionen mit Fieber bei im ersten Lebensjahr serokonvertierten und später serokonvertierten, im ersten Lebensjahr serokonvertierten und Autoantikörper negativen Kindern

Anzahl der Infektionen mit Fieber pro 100 erfasste Tage	Infektionserkrankungen jeder Art					Gastrointestinale Infektionen				
	Im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder	Später serokonvertierte Kinder	p-Wert	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder	Später serokonvertierte Kinder	p-Wert	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert
erstes Lebensjahr (1. – 365. Tag)	1,0 (1,0) (n=6)	0,6 (0,8) (n=20)	0,09	0,3 (0,7) (n=123)	0,03	0,0 (0,3) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,46	0,0 (0,0) (n=123)	0,50
erste 6 Lebensmonate (1. – 183. Tag)	0,3 (1,0) (n=6)	0,0 (0,5) (n=20)	0,29	0,0 (0,5) (n=122)	0,17	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,65	0,0 (0,0) (n=122)	0,63
0. bis 2. Lebensmonat (1. – 91. Tag)	0,0 (1,1) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,46	0,0 (0,0) (n=122)	0,06	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,65	0,0 (0,0) (n=122)	0,66
3. bis 5. Lebensmonat (92. – 183. Tag)	0,0 (1,1) (n=5)	0,0 (0,0) (n=20)	0,25	0,0 (0,0) (n=121)	0,30	0,0 (0,0) (n=5)	0,0 (0,0) (n=20)	1,00	0,0 (0,0) (n=121)	0,24
zweite 6 Lebensmonate (184. – 365. Tag)	1,8 (1,6) (n=6)	0,6 (1,5) (n=20)	0,15	0,5 (1,5) (n=112)	0,04	0,0 (0,5) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,24	0,0 (0,0) (n=112)	0,24
6. bis 8. Lebensmonat (184. – 274. Tag)	1,7 (3,3) (n=6)	0,0 (1,1) (n=20)	0,13	0,0 (1,1) (n=104)	0,06	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,65	0,0 (0,0) (n=104)	0,52
9. bis 12. Lebensmonat (275. – 365. Tag)	1,1 (1,1) (n=5)	1,1 (2,2) (n=18)	0,48	0,0 (1,1) (n=102)	0,21	0,0 (1,1) (n=5)	0,0 (0,0) (n=18)	0,07	0,0 (0,0) (n=102)	0,06

Anhang 19: Anzahl der Infektionen mit Fieber bei im ersten Lebensjahr serokonvertierten und später serokonvertierten, im ersten Lebensjahr serokonvertierten und Autoantikörper negativen Kindern

Anzahl der Infektionen mit Fieber pro 100 erfasste Tage	Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges					Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen					Sonstige Infektionen				
	Im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder	Später serokonvertierte Kinder	p-Wert	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder	Später serokonvertierte Kinder	p-Wert	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert	Im ersten Lebensjahr serokonvertierte Kinder	Später serokonvertierte Kinder	p-Wert	Autoantikörper negative Kinder	p-Wert
Median (IQR) (Fallzahl)															
erstes Lebensjahr (1. – 365. Tag)	0,8 (1,0) (n=6)	0,3 (0,5) (n=20)	0,09	0,3 (0,5) (n=123)	0,02	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,92	0,0 (0,0) (n=123)	0,81	0,1 (0,6) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,12	0,0 (0,0) (n=123)	0,04
erste 6 Lebensmonate (1. – 183.Tag)	0,3 (1,0) (n=6)	0,0 (0,3) (n=20)	0,19	0,0 (0,0) (n=122)	0,03	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	1,00	0,0 (0,0) (n=122)	0,63	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,37	0,0 (0,0) (n=122)	0,36
0. bis 2. Lebensmonat (1. – 91. Tag)	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,63	0,0 (0,0) (n=122)	0,02	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	1,00	0,0 (0,0) (n=122)	0,77	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,40	0,0 (0,0) (n=122)	0,16
3. bis 5. Lebensmonat (92. –183. Tag)	0,0 (1,1) (n=5)	0,0 (0,0) (n=20)	0,30	0,0 (0,0) (n=121)	0,14	0,0 (0,0) (n=5)	0,0 (0,0) (n=20)	1,00	0,0 (0,0) (n=121)	0,74	0,0 (0,0) (n=5)	0,0 (0,0) (n=20)	0,07	0,0 (0,0) (n=121)	0,06
zweite 6 Lebensmonate (184. – 365. Tag)	1,5 (1,6) (n=6)	0,3 (0,9) (n=20)	0,11	0,0 (1,0) (n=112)	0,03	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	1,00	0,0 (0,0) (n=112)	0,71	0,3 (0,8) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,09	0,0 (0,0) (n=112)	0,01
6. bis 8. Lebensmonat (184. – 274. Tag)	1,1 (3,3) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,16	0,0 (0,5) (n=104)	0,07	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,37	0,0 (0,0) (n=104)	0,32	0,0 (0,0) (n=6)	0,0 (0,0) (n=20)	0,10	0,0 (0,0) (n=104)	0,59
9. bis 12. Lebensmonat (275. – 365. Tag)	1,1 (2,2) (n=5)	0,0 (1,1) (n=18)	0,38	0,0 (1,1) (n=102)	0,33	0,0 (0,0) (n=5)	0,0 (0,0) (n=18)	0,50	0,0 (0,0) (n=102)	0,56	0,0 (1,1) (n=5)	0,0 (0,0) (n=18)	0,34	0,0 (0,0) (n=102)	<0,01

Anhang 20: Anzahl der Infektionen bei Mädchen und Jungen

Anzahl der Infektionen pro 100 erfasste Tage	Infektionserkrankungen jeder Art			Gastrointestinale Infektionen			Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges			Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Sonstige Infektionen		
	Mädchen	Jungen	p-Wert	Mädchen	Jungen	p-Wert	Mädchen	Jungen	p-Wert	Mädchen	Jungen	p-Wert	Mädchen	Jungen	p-Wert
Median (IQR) (Fallzahl)															
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	2,0 (1,2) (n=83)	1,6 (1,2) (n=66)	<0,01	0,3 (0,6) (n=83)	0,0 (0,3) (n=66)	0,01	1,6 (1,2) (n=83)	1,1 (0,9) (n=66)	<0,01	0,2 (0,4) (n=83)	0,2 (0,3) (n=66)	0,58	0,0 (0,2) (n=83)	0,0 (0,2) (n=66)	0,75
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	2,7 (1,9) (n=81)	2,2 (2,7) (n=61)	0,21	0,2 (0,5) (n=81)	0,0 (0,3) (n=61)	0,01	2,1 (1,7) (n=81)	1,6 (1,6) (n=61)	0,09	0,1 (0,4) (n=81)	0,1 (0,6) (n=61)	0,95	0,0 (0,2) (n=81)	0,0 (0,2) (n=61)	0,94
erstes Lebensjahr	1,6 (1,1) (n=83)	1,4 (1,1) (n=66)	0,07	0,0 (0,4) (n=83)	0,0 (0,3) (n=66)	0,55	1,1 (1,0) (n=83)	1,0 (1,2) (n=66)	0,20	0,5 (0,6) (n=83)	0,5 (0,5) (n=66)	0,61	0,0 (0,0) (n=83)	0,0 (0,3) (n=66)	0,39
erste 6 Lebensmonate	1,1 (1,1) (n=82)	1,1 (1,1) (n=66)	0,78	0,0 (0,0) (n=82)	0,0 (0,0) (n=66)	1,00	0,7 (1,1) (n=82)	0,6 (1,2) (n=66)	0,82	0,0 (0,0) (n=82)	0,0 (0,0) (n=66)	0,73	0,0 (0,0) (n=82)	0,0 (0,0) (n=66)	0,79
zweite 6 Lebensmonate	2,2 (2,7) (n=79)	2,1 (2,7) (n=59)	0,34	0,0 (0,5) (n=79)	0,0 (0,5) (n=59)	0,50	1,6 (2,2) (n=79)	1,6 (2,0) (n=59)	0,62	0,0 (0,5) (n=79)	0,0 (0,5) (n=59)	0,99	0,0 (0,0) (n=79)	0,0 (0,0) (n=59)	0,14
zweites Lebensjahr	2,7 (2,6) (n=67)	1,9 (2,2) (n=50)	0,03	0,3 (0,8) (n=67)	0,0 (0,3) (n=50)	<0,01	2,0 (2,2) (n=67)	1,2 (1,4) (n=50)	0,03	0,0 (0,4) (n=67)	0,0 (0,4) (n=50)	0,75	0,0 (0,3) (n=67)	0,0 (0,3) (n=50)	0,84
drittes Lebensjahr	2,6 (3,2) (n=53)	1,6 (1,7) (n=31)	0,01	0,3 (0,5) (n=53)	0,0 (0,3) (n=31)	0,07	1,9 (1,9) (n=53)	1,4 (1,3) (n=31)	0,04	0,0 (0,3) (n=53)	0,0 (0,3) (n=31)	0,86	0,0 (0,3) (n=53)	0,0 (0,0) (n=31)	0,13

Anhang 21: Anzahl der Fieberereignissen bei Mädchen und Jungen

Anzahl der Fieberereignisse pro 100 erfasste Tage	Gesamte Fieberereignisse			Fieberereignisse mit jeder Art von Infektionserkrankung			Fieberereignisse mit Gastrointestinalen Infektionen			Fieberereignisse mit Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges		
	Mädchen	Jungen	p-Wert	Mädchen	Jungen	p-Wert	Mädchen	Jungen	p-Wert	Mädchen	Jungen	p-Wert
Median (IQR) (Fallzahl)												
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	0,8 (0,8) (n=83)	0,6 (0,7) (n=66)	0,26	0,6 (0,6) (n=83)	0,5 (0,6) (n=66)	0,81	0,0 (0,2) (n=83)	0,0 (0,0) (n=66)	0,02	0,3 (0,7) (n=83)	0,3 (0,7) (n=66)	0,34
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	0,9 (1,2) (n=81)	0,8 (1,4) (n=61)	0,88	0,7 (0,9) (n=81)	0,7 (1,4) (n=61)	0,62	0,0 (0,1) (n=81)	0,0 (0,0) (n=61)	0,02	0,4 (1,0) (n=81)	0,3 (1,0) (n=61)	0,73
erstes Lebensjahr	0,6 (1,0) (n=83)	0,5 (0,5) (n=66)	0,42	0,3 (0,8) (n=83)	0,5 (0,5) (n=66)	0,39	0,0 (0,0) (n=83)	0,0 (0,0) (n=66)	0,20	0,0 (0,6) (n=83)	0,3 (0,5) (n=66)	0,57
erste 6 Lebensmonate	0,0 (0,6) (n=82)	0,0 (0,5) (n=66)	0,49	0,0 (0,5) (n=82)	0,0 (0,5) (n=66)	0,79	0,0 (0,0) (n=82)	0,0 (0,0) (n=66)	0,78	0,0 (0,0) (n=82)	0,0 (0,0) (n=66)	0,50
zweite 6 Lebensmonate	0,8 (1,6) (n=79)	0,5 (1,3) (n=59)	0,45	0,5 (1,4) (n=79)	0,5 (1,7) (n=59)	0,16	0,0 (0,0) (n=79)	0,0 (0,0) (n=59)	0,19	0,0 (1,1) (n=79)	0,5 (1,1) (n=59)	0,50
zweites Lebensjahr	0,9 (1,5) (n=67)	0,8 (1,8) (n=50)	0,20	0,8 (1,3) (n=67)	0,5 (1,6) (n=50)	0,23	0,0 (0,3) (n=67)	0,0 (0,0) (n=50)	0,10	0,6 (1,1) (n=67)	0,3 (0,8) (n=50)	0,09
drittes Lebensjahr	0,5 (1,6) (n=53)	0,5 (0,9) (n=31)	0,55	0,5 (1,1) (n=53)	0,3 (0,9) (n=31)	0,49	0,0 (0,0) (n=53)	0,0 (0,0) (n=31)	0,11	0,3 (1,1) (n=53)	0,3 (0,5) (n=31)	0,26

Anhang 21: Anzahl der Fieberereignissen bei Mädchen und Jungen

Anzahl der Fieberereignisse pro 100 erfasste Tage	Fieberereignisse mit Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Fieberereignisse mit Sonstigen Infektionen			Fieberereignisse mit nicht infektiöser bedingten Erkrankungen		
	Mädchen	Jungen	p-Wert	Mädchen	Jungen	p-Wert	Mädchen	Jungen	p-Wert
Median (IQR) (Fallzahl)									
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	0,0 (0,1) (n=83)	0,0 (0,1) (n=66)	0,68	0,0 (0,1) (n=83)	0,0 (0,2) (n=66)	0,30	0,1 (0,3) (n=83)	0,0 (0,2) (n=66)	0,02
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	0,0 (0,1) (n=81)	0,0 (0,1) (n=61)	0,57	0,0 (0,1) (n=81)	0,0 (0,2) (n=61)	0,40	0,0 (0,3) (n=81)	0,0 (0,1) (n=61)	0,20
erstes Lebensjahr	0,0 (0,0) (n=83)	0,0 (0,0) (n=66)	0,55	0,0 (0,0) (n=83)	0,0 (0,3) (n=66)	0,04	0,0 (0,3) (n=83)	0,0 (0,0) (n=66)	0,01
erste 6 Lebensmonate	0,0 (0,0) (n=82)	0,0 (0,0) (n=66)	0,84	0,0 (0,0) (n=82)	0,0 (0,0) (n=66)	0,46	0,0 (0,0) (n=82)	0,0 (0,0) (n=66)	0,03
zweite 6 Lebensmonate	0,0 (0,0) (n=79)	0,0 (0,0) (n=59)	0,47	0,0 (0,0) (n=79)	0,0 (0,0) (n=59)	0,02	0,0 (0,5) (n=79)	0,0 (0,0) (n=59)	0,11
zweites Lebensjahr	0,0 (0,0) (n=67)	0,0 (0,0) (n=50)	0,96	0,0 (0,0) (n=67)	0,0 (0,0) (n=50)	0,70	0,0 (0,3) (n=67)	0,0 (0,3) (n=50)	0,58
drittes Lebensjahr	0,0 (0,0) (n=53)	0,0 (0,0) (n=31)	0,47	0,0 (0,0) (n=53)	0,0 (0,0) (n=31)	0,58	0,0 (0,0) (n=53)	0,0 (0,0) (n=31)	0,81

Anhang 22: Anzahl der Infektionen bei Kindern mit Hochrisiko und Niedrigrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP

Anzahl der Infektionen pro 100 erfasste Tage	Infektionserkrankungen jeder Art			Gastrointestinale Infektionen			Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges			Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Sonstige Infektionen		
	Niedrig- risiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GA, AA)	Hochrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GG)	p-Wert	Niedrig- risiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GA, AA)	Hochrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GG)	p-Wert	Niedrig- risiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GA, AA)	Hochrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GG)	p-Wert	Niedrig- risiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GA, AA)	Hochrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GG)	p-Wert	Niedrig- risiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GA, AA)	Hochrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GG)	p-Wert
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	1,8 (1,4) (n=74)	1,9 (1,3) (n=51)	0,67	0,3 (0,5) (n=74)	0,1 (0,4) (n=51)	0,15	1,4 (1,1) (n=74)	1,5 (1,0) (n=51)	0,73	0,2 (0,4) (n=74)	0,1 (0,4) (n=51)	0,31	0,0 (0,2) (n=74)	0,0 (0,2) (n=51)	0,44
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	2,6 (2,6) (n=73)	2,7 (1,9) (n=48)	0,70	0,2 (0,4) (n=73)	0,1 (0,4) (n=48)	0,26	2,1 (1,6) (n=73)	2,0 (1,7) (n=48)	0,75	0,2 (0,5) (n=73)	0,1 (0,5) (n=48)	0,60	0,0 (0,2) (n=73)	0,0 (0,2) (n=48)	0,55
erstes Lebensjahr	1,4 (1,1) (n=74)	1,6 (1,2) (n=51)	0,87	0,0 (0,5) (n=74)	0,0 (0,3) (n=51)	0,56	1,1 (1,1) (n=74)	1,1 (1,0) (n=51)	0,85	0,5 (0,6) (n=74)	0,5 (0,9) (n=51)	0,67	0,0 (0,0) (n=74)	0,0 (0,0) (n=51)	0,99
erste 6 Lebensmonate	1,1 (1,1) (n=74)	0,8 (1,1) (n=50)	0,07	0,0 (0,0) (n=74)	0,0 (0,0) (n=50)	0,97	0,8 (0,9) (n=74)	0,6 (1,1) (n=50)	0,15	0,0 (0,5) (n=74)	0,0 (0,0) (n=50)	0,08	0,0 (0,0) (n=74)	0,0 (0,0) (n=50)	0,92
zweite 6 Lebensmonate	1,6 (2,7) (n=69)	2,3 (2,7) (n=48)	0,11	0,0 (0,5) (n=69)	0,0 (0,3) (n=48)	0,42	1,6 (2,0) (n=69)	2,1 (2,4) (n=48)	0,30	0,0 (0,5) (n=69)	0,0 (0,6) (n=48)	0,33	0,0 (0,0) (n=69)	0,0 (0,0) (n=48)	0,95
zweites Lebensjahr	2,4 (2,6) (n=62)	2,7 (2,9) (n=38)	0,65	0,3 (0,6) (n=62)	0,0 (0,5) (n=38)	0,10	1,8 (1,9) (n=62)	1,9 (2,6) (n=38)	0,75	0,0 (0,4) (n=62)	0,0 (0,5) (n=38)	0,92	0,0 (0,3) (n=62)	0,0 (0,3) (n=38)	0,99
drittes Lebensjahr	2,4 (3,6) (n=49)	2,5 (3,1) (n=24)	0,93	0,0 (0,3) (n=49)	0,3 (0,4) (n=24)	0,37	1,6 (2,1) (n=49)	1,8 (2,8) (n=24)	0,33	0,0 (0,3) (n=49)	0,0 (0,3) (n=24)	0,80	0,0 (0,0) (n=49)	0,0 (0,0) (n=24)	0,47

Anhang 23: Anzahl der Infektionen bei natürlich und Kaiserschnitt geborenen Kindern

Anzahl der Infektionen pro 100 erfasste Tage	Infektionserkrankungen jeder Art			Gastrointestinale Infektionen			Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges			Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Sonstige Infektionen		
	Median (IQR) (Fallzahl)	natürliche Geburt	Kaiserschnitt	p-Wert	natürliche Geburt	Kaiserschnitt	p-Wert	natürliche Geburt	Kaiserschnitt	p-Wert	natürliche Geburt	Kaiserschnitt	p-Wert	natürliche Geburt	Kaiserschnitt
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	1,9 (1,4) (n=89)	1,7 (1,4) (n=59)	0,35	0,2 (0,4) (n=89)	0,2 (0,5) (n=59)	0,97	1,4 (1,2) (n=89)	1,3 (1,0) (n=59)	0,15	0,1 (0,4) (n=89)	0,2 (0,3) (n=59)	0,95	0,0 (0,2) (n=89)	0,0 (0,2) (n=59)	0,87
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	2,5 (2,3) (n=86)	2,6 (2,4) (n=55)	0,97	0,2 (0,4) (n=86)	0,1 (0,4) (n=55)	0,61	2,1 (1,7) (n=86)	1,8 (1,8) (n=55)	0,44	0,1 (0,4) (n=86)	0,2 (0,6) (n=55)	0,30	0,0 (0,2) (n=86)	0,0 (0,1) (n=55)	0,79
erstes Lebensjahr	1,4 (0,9) (n=89)	1,6 (1,3) (n=59)	0,58	0,0 (0,3) (n=89)	0,0 (0,3) (n=59)	0,67	1,1 (1,0) (n=89)	1,0 (1,2) (n=59)	0,40	0,5 (0,5) (n=89)	0,5 (1,0) (n=59)	0,43	0,0 (0,0) (n=89)	0,0 (0,0) (n=59)	0,87
erste 6 Lebensmonate	1,1 (1,1) (n=89)	1,0 (1,4) (n=58)	0,40	0,0 (0,0) (n=89)	0,0 (0,5) (n=58)	0,07	0,7 (1,1) (n=89)	0,6 (1,2) (n=58)	0,42	0,0 (0,5) (n=89)	0,0 (0,0) (n=58)	0,12	0,0 (0,0) (n=89)	0,0 (0,0) (n=58)	0,23
zweite 6 Lebensmonate	2,2 (2,7) (n=83)	2,2 (1,7) (n=54)	0,73	0,0 (0,5) (n=83)	0,0 (0,5) (n=54)	0,66	1,6 (2,2) (n=83)	1,7 (2,2) (n=54)	0,99	0,0 (0,5) (n=83)	0,0 (0,5) (n=54)	0,94	0,0 (0,0) (n=83)	0,0 (0,0) (n=54)	0,29
zweites Lebensjahr	2,5 (2,9) (n=74)	2,3 (2,3) (n=42)	0,86	0,1 (0,5) (n=74)	0,1 (0,7) (n=42)	0,76	1,9 (1,9) (n=74)	1,5 (1,6) (n=42)	0,41	0,0 (0,3) (n=74)	0,3 (0,5) (n=42)	0,20	0,0 (0,3) (n=74)	0,0 (0,3) (n=42)	0,66
drittes Lebensjahr	2,0 (2,4) (n=53)	2,2 (4,2) (n=31)	0,94	0,3 (0,5) (n=53)	0,0 (0,3) (n=31)	0,06	1,6 (1,4) (n=53)	1,6 (3,0) (n=31)	0,57	0,0 (0,0) (n=53)	0,0 (0,3) (n=31)	0,06	0,0 (0,0) (n=53)	0,0 (0,0) (n=31)	0,92

Anhang 24: Anzahl der Fieberereignissen bei Kindern mit Hochrisiko und Niedrigisiko IFIH-1 rs2111485 SNP

Anzahl der Fieberereignisse pro 100 erfasste Tage	Gesamte Fieberereignisse			Fieberereignisse mit jeder Art von Infektionserkrankung			Fieberereignisse mit Gastrointestinalen Infektionen			Fieberereignisse mit Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges		
	Niedrigisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GA, AA)	Hochrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GG)	p-Wert	Niedrigisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GA, AA)	Hochrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GG)	p-Wert	Niedrigisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GA, AA)	Hochrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GG)	p-Wert	Niedrigisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GA, AA)	Hochrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GG)	p-Wert
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	0,8 (0,8) (n=74)	0,7 (0,9) (n=51)	0,42	0,6 (0,6) (n=74)	0,6 (0,8) (n=51)	0,33	0,0 (0,2) (n=74)	0,0 (0,1) (n=51)	0,77	0,4 (0,7) (n=74)	0,3 (0,7) (n=51)	0,64
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	0,8 (1,1) (n=73)	1,0 (1,6) (n=48)	0,97	0,7 (0,9) (n=73)	0,7 (1,5) (n=48)	0,75	0,0 (0,1) (n=73)	0,0 (0,1) (n=48)	0,86	0,4 (0,9) (n=73)	0,4 (1,3) (n=48)	0,75
erstes Lebensjahr	0,5 (0,6) (n=74)	0,6 (0,9) (n=51)	0,72	0,4 (0,8) (n=74)	0,5 (0,8) (n=51)	0,74	0,0 (0,0) (n=74)	0,0 (0,0) (n=51)	0,82	0,3 (0,5) (n=74)	0,3 (0,5) (n=51)	0,25
erste 6 Lebensmonate	0,0 (0,5) (n=74)	0,0 (0,6) (n=50)	0,39	0,0 (0,5) (n=74)	0,0 (0,5) (n=50)	0,46	0,0 (0,0) (n=74)	0,0 (0,0) (n=50)	0,84	0,0 (0,0) (n=74)	0,0 (0,5) (n=50)	0,10
zweite 6 Lebensmonate	0,6 (1,6) (n=69)	1,1 (1,9) (n=48)	0,62	0,5 (1,2) (n=69)	0,5 (1,7) (n=48)	0,71	0,0 (0,0) (n=69)	0,0 (0,0) (n=48)	0,61	0,5 (1,1) (n=69)	0,5 (1,1) (n=48)	0,60
zweites Lebensjahr	0,9 (1,6) (n=62)	1,0 (1,7) (n=38)	0,93	0,8 (1,4) (n=62)	0,7 (1,7) (n=38)	0,68	0,0 (0,0) (n=62)	0,0 (0,0) (n=38)	0,19	0,5 (1,1) (n=62)	0,4 (1,1) (n=38)	0,75
drittes Lebensjahr	0,5 (1,6) (n=49)	0,5 (1,6) (n=24)	1,00	0,4 (1,1) (n=49)	0,5 (1,5) (n=24)	0,85	0,0 (0,0) (n=49)	0,0 (0,3) (n=24)	0,28	0,3 (0,6) (n=49)	0,3 (1,0) (n=24)	0,99

Anhang 24: Anzahl der Fieberereignissen bei Kindern mit Hochrisiko und Niedrigisiko IFIH-1 rs2111485 SNP

Anzahl der Fieberereignisse pro 100 erfasste Tage	Fieberereignisse mit Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Fieberereignisse mit Sonstigen Infektionen			Fieberereignisse mit nicht infektiösen Erkrankungen		
	Niedrigisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GA, AA)	Hochrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GG)	p-Wert	Niedrigisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GA, AA)	Hochrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GG)	p-Wert	Niedrigisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GA, AA)	Hochrisiko IFIH-1 rs2111485 SNP (GG)	p-Wert
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	0,0 (0,1) (n=74)	0,0 (0,1) (n=51)	0,45	0,0 (0,1) (n=74)	0,0 (0,1) (n=51)	0,29	0,0 (0,3) (n=74)	0,0 (0,3) (n=51)	0,91
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	0,0 (0,1) (n=73)	0,0 (0,1) (n=48)	0,87	0,0 (0,1) (n=73)	0,0 (0,1) (n=48)	0,40	0,0 (0,3) (n=73)	0,0 (0,3) (n=48)	0,93
erstes Lebensjahr	0,0 (0,0) (n=74)	0,0 (0,0) (n=51)	0,81	0,0 (0,0) (n=74)	0,0 (0,0) (n=51)	0,63	0,0 (0,3) (n=74)	0,0 (0,3) (n=51)	0,78
erste 6 Lebensmonate	0,0 (0,0) (n=74)	0,0 (0,0) (n=50)	0,10	0,0 (0,0) (n=74)	0,0 (0,0) (n=50)	1,00	0,0 (0,0) (n=74)	0,0 (0,0) (n=50)	0,83
zweite 6 Lebensmonate	0,0 (0,0) (n=69)	0,0 (0,0) (n=48)	0,70	0,0 (0,0) (n=69)	0,0 (0,0) (n=48)	0,73	0,0 (0,0) (n=69)	0,0 (0,0) (n=48)	0,78
zweites Lebensjahr	0,0 (0,0) (n=62)	0,0 (0,0) (n=38)	0,59	0,0 (0,0) (n=62)	0,0 (0,0) (n=38)	0,92	0,0 (0,3) (n=62)	0,0 (0,4) (n=38)	0,48
drittes Lebensjahr	0,0 (0,0) (n=49)	0,0 (0,0) (n=24)	0,81	0,0 (0,0) (n=49)	0,0 (0,0) (n=24)	0,53	0,0 (0,0) (n=49)	0,0 (0,3) (n=24)	0,39

Anhang 25: Anzahl der Fieberereignissen bei natürlich und Kaiserschnitt geborenen Kindern

Anzahl der Fieberereignisse pro 100 erfasste Tage	Gesamte Fieberereignisse			Fieberereignisse mit jeder Art von Infektionserkrankung			Fieberereignisse mit Gastrointestinalen Infektionen			Fieberereignisse mit Infektionen des Respirationstrakts, des HNO-Bereichs und des Auges		
	natürliche Geburt	Kaiserschnitt	p-Wert	natürliche Geburt	Kaiserschnitt	p-Wert	natürliche Geburt	Kaiserschnitt	p-Wert	natürliche Geburt	Kaiserschnitt	p-Wert
Median (IQR) (Fallzahl)												
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	0,7 (0,9) (n=89)	0,7 (0,7) (n=59)	0,71	0,5 (0,7) (n=89)	0,6 (0,6) (n=59)	0,79	0,0 (0,1) (n=89)	0,0 (0,1) (n=59)	0,60	0,4 (0,6) (n=89)	0,3 (0,7) (n=59)	0,47
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	0,7 (1,2) (n=86)	1,0 (1,3) (n=55)	0,79	0,7 (1,2) (n=86)	0,7 (1,2) (n=55)	0,86	0,0 (0,1) (n=86)	0,0 (0,1) (n=55)	0,55	0,4 (1,1) (n=86)	0,4 (1,0) (n=55)	0,66
erstes Lebensjahr	0,5 (0,6) (n=89)	0,6 (0,9) (n=59)	0,63	0,3 (0,8) (n=89)	0,5 (0,8) (n=59)	0,61	0,0 (0,0) (n=89)	0,0 (0,0) (n=59)	0,29	0,3 (0,5) (n=89)	0,3 (0,5) (n=59)	0,95
erste 6 Lebensmonate	0,0 (0,5) (n=89)	0,0 (0,5) (n=58)	0,60	0,0 (0,5) (n=89)	0,0 (0,5) (n=58)	0,31	0,0 (0,0) (n=89)	0,0 (0,0) (n=58)	0,04	0,0 (0,0) (n=89)	0,0 (0,0) (n=58)	0,46
zweite 6 Lebensmonate	0,5 (1,6) (n=83)	1,1 (2,2) (n=54)	0,31	0,5 (1,5) (n=83)	0,5 (1,6) (n=54)	0,54	0,0 (0,0) (n=83)	0,0 (0,0) (n=54)	0,63	0,0 (1,1) (n=83)	0,5 (1,1) (n=54)	0,90
zweites Lebensjahr	0,8 (1,6) (n=74)	0,9 (1,5) (n=42)	0,62	0,8 (1,7) (n=74)	0,7 (1,1) (n=42)	0,41	0,0 (0,0) (n=74)	0,0 (0,0) (n=42)	0,74	0,5 (1,3) (n=74)	0,3 (0,5) (n=42)	0,10
drittes Lebensjahr	0,5 (1,4) (n=53)	0,5 (1,6) (n=31)	0,96	0,5 (1,1) (n=53)	0,3 (1,0) (n=31)	0,44	0,0 (0,0) (n=53)	0,0 (0,0) (n=31)	0,20	0,3 (0,6) (n=53)	0,3 (1,0) (n=31)	0,77

Anhang 25: Anzahl der Fieberereignissen bei natürlich und Kaiserschnitt geborenen Kindern

Anzahl der Fieberereignisse pro 100 erfasste Tage	Fieberereignisse mit Infektionen mit Haut- und Schleimhautläsionen			Fieberereignisse mit Sonstigen Infektionen			Fieberereignisse mit nicht infektiöser bedingten Erkrankungen		
	natürliche Geburt	Kaiserschnitt	p-Wert	natürliche Geburt	Kaiserschnitt	p-Wert	natürliche Geburt	Kaiserschnitt	p-Wert
gesamter Zeitraum der Datenerfassung	0,0 (0,1) (n=89)	0,0 (0,1) (n=59)	0,95	0,0 (0,1) (n=89)	0,0 (0,1) (n=59)	0,90	0,0 (0,3) (n=89)	0,0 (0,3) (n=59)	0,68
gesamter Zeitraum der Datenerfassung ohne die ersten 6 Lebensmonate	0,0 (0,1) (n=86)	0,0 (0,1) (n=55)	0,77	0,0 (0,1) (n=86)	0,0 (0,1) (n=55)	0,57	0,0 (0,2) (n=86)	0,0 (0,4) (n=55)	0,13
erstes Lebensjahr	0,0 (0,0) (n=89)	0,0 (0,0) (n=59)	0,45	0,0 (0,0) (n=89)	0,0 (0,0) (n=59)	0,82	0,0 (0,3) (n=89)	0,0 (0,3) (n=59)	0,51
erste 6 Lebensmonate	0,0 (0,0) (n=89)	0,0 (0,0) (n=58)	0,98	0,0 (0,0) (n=89)	0,0 (0,0) (n=58)	0,69	0,0 (0,0) (n=89)	0,0 (0,0) (n=58)	0,75
zweite 6 Lebensmonate	0,0 (0,0) (n=83)	0,0 (0,0) (n=54)	0,61	0,0 (0,0) (n=83)	0,0 (0,0) (n=54)	0,42	0,0 (0,0) (n=83)	0,0 (0,5) (n=54)	0,06
zweites Lebensjahr	0,0 (0,0) (n=74)	0,0 (0,3) (n=42)	0,39	0,0 (0,0) (n=74)	0,0 (0,0) (n=42)	1,00	0,0 (0,3) (n=74)	0,0 (0,3) (n=42)	0,53
drittes Lebensjahr	0,0 (0,0) (n=53)	0,0 (0,0) (n=31)	0,42	0,0 (0,0) (n=53)	0,0 (0,0) (n=31)	0,26	0,0 (0,0) (n=53)	0,0 (0,0) (n=31)	0,58

Publikationsliste

Beyerlein, A., Wehweck, F., Ziegler, A.G., and Pflueger, M. Respiratory Infections in Early Life and the Development of Islet Autoimmunity in Children at Increased Type 1 Diabetes Risk: Evidence From the BABYDIET Study. *JAMA Pediatr.* **167(9)** (2013) 800-807.

doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.158. Epub 2013 Jul 1

Danksagung

Abschließend möchte ich den Menschen danken, die mich bei meiner Arbeit unterstützt und zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Univ. Prof. Dr. med. Anette-Gabriele Ziegler für die Vergabe des Promotionsthemas und der Möglichkeit, diese Dissertation am Institut für Diabetesforschung durchzuführen. Neben der wissenschaftlichen Betreuung des Projektes hat sie mir durch ihre fachliche Kompetenz bei wissenschaftlichen Fragen und konstruktiven Anregungen, wie auch durch ihr persönliches Engagement sehr geholfen.

Ganz herzlich danken möchte ich auch Frau Dr. Maren Pflüger für die Betreuung meiner Arbeit. Als Ansprechpartnerin in allen Fragen hat sie mich mit ihrer kompetenten Beratung und Unterstützung durch meine ganze Dissertation hindurch begleitet und damit wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein herzlicher Dank gilt auch Dr. Andreas Beyerlein für die Betreuung des statistischen Teils meiner Arbeit, seine große Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei allen statistischen und wissenschaftlichen Fragen.

Ich möchte auch allen nicht einzeln namentlich erwähnten Betreuern der BABYDIÄT-Studie, Mitarbeitern des Labors und anderen Mitarbeitern des Instituts für Diabetesforschung für die vielseitige Hilfe bei allen Schwierigkeiten und die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre danken.

Mein besonderer Dank gilt allen an der BABYDIÄT-Studie teilnehmenden Familien, ohne die es meine Arbeit nicht gegeben hätte.

Zuletzt möchte ich meiner Familie für die Ermöglichung meines Studiums und die beständige emotionale Unterstützung danken.

Lebenslauf

Eidesstattliche Erklärung