

Technische Universität München

Aus der Forschergruppe Diabetes, Lehrstuhl für Diabetes und Gestationsdiabetes,
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
und dem Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München
Direktorin: Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler

**Zusammenhang zwischen Impfungen in der Kindheit und Inselautoimmunität bei
Kindern mit erhöhtem Typ 1 Diabetesrisiko**

Michaela Ulrike Carpus

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler
2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 22.02.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	GRUNDLAGEN	4
2.1	KLASSIFIZIERUNG DES DIABETES MELLITUS	4
2.2	EPIDEMIOLOGISCHE ZAHLEN DES DIABETES MELLITUS	4
2.3	PATHOGENESE DES TYP 1 DIABETES	6
2.3.1	Familiäre Belastung und genetische Prädisposition	7
2.3.2	Inselautoimmunität	9
2.3.3	Insulinitis und zelluläre Immunreaktion	12
2.3.4	Umweltfaktoren	12
2.3.5	Manifester Typ 1 Diabetes	28
3	STUDIENPOPULATION UND METHODIK	31
3.1	DIE BABYDIAB-STUDIE	31
3.2	DIE BABYDIÄT-STUDIE.....	33
3.3	DATENERHEBUNG	37
3.4	STATISTIK	37
3.4.1	Gemeinsame Analyse der beiden Kohorten	37
3.4.2	Fall-Kontroll-Auswertungen.....	38
3.4.3	Statistische Auswertungen	40
4	ERGEBNISSE	41
4.1	BABYDIAB- UND BABYDIÄT-STUDIE.....	41
4.1.1	Deskriptive Auswertungen.....	41
4.1.2	Zusammenhang zwischen Beginn der Immunisierung und Inselautoimmunität.....	44
4.1.3	Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen in den ersten drei und sechs Monaten sowie im ersten Lebensjahr bzw. in den ersten beiden Lebensjahren und der Entstehung von Inselautoimmunität	45
4.2	BABYDIAB-STUDIE	49
4.2.1	Impfverhalten der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie	49
4.2.2	Beginn der Immunisierung bei Autoantikörper positiven und negativen Kindern der Fall- Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie	50
4.2.3	Zusammenhang zwischen Anzahl der Impfungen und Inselautoimmunität innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie.....	51
4.3	BABYDIÄT-STUDIE	54
4.3.1	Impfverhalten innerhalb der BABYDIÄT-Studie.....	54
4.3.2	Fall-Kontroll-Studie zur BABYDIÄT-Kohorte	55

4.3.3	Beginn der Immunisierung bei Autoantikörper positiven und negativen Kindern innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIÄT-Studie	56
4.3.4	Anzahl der Impfungen bei Autoantikörper positiven und negativen Kindern innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIÄT-Studie	57
5	DISKUSSION	61
5.1	RISIKO FÜR DIE ENTSTEHUNG VON INSELAUTOIMMUNITÄT IN ABHÄNGIGKEIT VOM ZEITPUNKT DER IMMUNISIERUNG	61
5.2	RISIKO FÜR DIE ENTSTEHUNG VON INSELAUTOIMMUNITÄT IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ANZAHL DER IMPFUNGEN	63
5.2.1	Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität in Abhängigkeit von der Anzahl der Impfungen von Geburt bis zum Serokonversionszeitpunkt	64
5.2.2	Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität in Abhängigkeit von der Anzahl der Impfungen in bestimmten Zeiträumen bis zum vollendeten dritten Lebensjahr	65
5.2.3	Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität in Abhängigkeit von der Anzahl der Impfungen in den letzten Monaten vor Serokonversion	66
5.3	STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER VORLIEGENDEN ARBEIT	68
5.4	AUSBLICK	69
6	ZUSAMMENFASSUNG	71
7	LITERATURVERZEICHNIS	73
8	ANHANG	91

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Inzidenzen des Typ 1 Diabetes bei Kindern zwischen 0 und 14 Jahren nach geographischen Regionen (geschätzte Inzidenzen pro 100.000 Einwohner) (Atkinson MA et al. 2013).	6
Abb. 2:	Schematische Darstellung der Pathogenese des Typ 1 Diabetes (modifiziert nach Eisenbarth GS 1986). Rückgang der β -Zellmasse im Laufe der Krankheitsentstehung in Abhängigkeit von verschiedenen Ereignissen.....	7
Abb. 3:	Graphische Darstellung der Autoantikörperinzidenzen (Fälle pro 1000 Personenjahre) bei Nachkommen von Eltern mit Typ 1 Diabetes im Rahmen von Untersuchungen innerhalb der BABYDIAB-Studie. Die Zahlen unterhalb der x-Achse stellen die absolute Anzahl der Kinder, die zu den bestimmten Zeitpunkten noch nachverfolgt wurden, dar (Ziegler AG et al. 2012).....	13
Abb. 4:	Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der BABYDIAB-Studie. Follow-up Besuche mit Abnahme und Analyse von Blutproben sowie Ausfüllen von Fragebögen und Abgabe der aktuellen Impfpässe fanden im Alter von neun Monaten, zwei Jahren und anschließend im 3-Jahres-Intervall statt.	32
Abb. 5:	Fließdiagramm zur Population der BABYDIAB-Studie.....	33
Abb. 6:	Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der BABYDIÄT-Studie. Blut-, Stuhl und Urinproben wurden alle drei Monate gesammelt. Die Erhebung von Fragebögen und das Einsenden von Impfpässen erfolgten im Alter von 3, 12, 24 und 36 Monaten. Nach Ablauf von drei Jahren erfolgten jährliche Nachuntersuchungen.	36
Abb. 7:	Fließdiagramm zur Population der BABYDIÄT-Studie.....	36
Abb. 8:	Impfquoten [%] für die BABYDIÄT- und BABYDIAB-Studie innerhalb der ersten drei Jahre.....	43
Abb. 9:	Impfquoten [%] der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie.	50
Abb. 10:	Anzahl der jeweils untersuchten Impfungen von Geburt bis zum Serokonversionszeitpunkt bei den Autoantikörper positiven Kindern (orange)	

	sowie im entsprechenden Zeitraum bei den gematchten Autoantikörper negativen Kindern (blau) innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie.....	52
Abb. 11:	Anzahl der jeweils untersuchten Impfungen in den letzten drei Monaten vor dem Serokonversionszeitpunkt bei den Autoantikörper positiven Kindern (orange) sowie im entsprechenden Zeitraum bei den gematchten Autoantikörper negativen Kindern (blau) innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie.	53
Abb. 12:	Anzahl der jeweils untersuchten Impfungen in den letzten sechs Monaten vor dem Serokonversionszeitpunkt bei den Autoantikörper positiven Kindern (orange) sowie im entsprechenden Zeitraum bei den gematchten Autoantikörper negativen Kindern (blau) innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie.	54
Abb. 13:	Auswertung der Impfquoten [%] der Standardimpfungen innerhalb der BABYDIÄT-Studie (n = 141).....	55
Abb. 14:	Auswertung der Impfquoten [%] der Indikationsimpfungen innerhalb der BABYDIÄT-Studie (n = 141).....	55
Abb. 15:	Anzahl der jeweils untersuchten Impfstoffe von Geburt bis zum Serokonversionszeitpunkt bei den Autoantikörper positiven Kindern (orange) sowie im entsprechenden Zeitraum bei den gematchten Autoantikörper negativen Kindern (blau) innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIÄT-Studie.....	58
Abb. 16:	Durchschnittliche Anzahl der jeweils untersuchten Impfungen bzw. Impfstoffkombinationen in den letzten drei Monaten vor dem Serokonversionszeitpunkt bei den Autoantikörper positiven Kindern (orange) sowie im entsprechenden Zeitraum bei den gematchten Autoantikörper negativen Kindern (blau) innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIÄT-Studie.....	59
Abb. 17:	Anzahl der jeweils untersuchten Impfungen bzw. Impfkombinationen in den letzten sechs Monaten vor dem Serokonversionszeitpunkt bei den Autoantikörper positiven Kindern (rot) sowie im entsprechenden Zeitraum	

bei den gematchten Autoantikörper negativen Kindern (blau) der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIÄT-Studie.....	60
---	----

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Zusammenhang zwischen Impfungen und Inselautoimmunität bzw. Typ 1 Diabetes – prospektive/retrospektive Studien/Kohortenstudien.	14
Tab. 2:	Zusammenhang zwischen Impfungen und Inselautoimmunität bzw. Typ 1 Diabetes – Tiermodelle.	16
Tab. 3:	Impfempfehlungen für Säuglinge und Kleinkinder bis zwei Jahre im Jahre 1989 (modifiziert nach Robert Koch-Institut 1989).....	20
Tab. 4:	Impfempfehlungen für Säuglinge und Kleinkinder bis zwei Jahre im Jahre 2000 (modifiziert nach Robert Koch-Institut 2000).....	21
Tab. 5:	Impfempfehlungen für Säuglinge und Kleinkinder bis zwei Jahre im Jahre 2012 (modifiziert nach Robert Koch-Institut 2012).....	21
Tab. 6:	Charakteristik der Studienpopulation.	42
Tab. 7:	Alter bei der insgesamt ersten Impfung sowie das Alter der jeweils ersten Impfung der verschiedenen Impfstoffe bzw. Impfstoffkombinationen.....	44
Tab. 8:	Zusammenhang zwischen dem Alter bei der insgesamt ersten Impfung sowie der jeweils ersten Impfung der verschiedenen Impfstoffe bzw. Impfstoffkombinationen (jeweils pro drei Monate früherem Impfbeginn) und dem Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität innerhalb der BABYDIÄT- und BABYDIAB-Studie.....	45
Tab. 9:	Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen insgesamt sowie der jeweils verschiedenen Impfstoffe bzw. Impfstoffkombinationen (jeweils pro zusätzlicher Impfung) in den ersten drei Lebensmonaten und dem Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität innerhalb der BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studie.....	46
Tab. 10:	Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen insgesamt sowie der jeweils verschiedenen Impfstoffe bzw. Impfstoffkombinationen (jeweils pro zusätzlicher Impfung) in den ersten sechs Lebensmonaten und dem Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität innerhalb der BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studie.....	47

Tab. 11:	Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen insgesamt sowie der jeweils verschiedenen Impfstoffe bzw. Impfstoffkombinationen (jeweils pro zusätzlicher Impfung) im ersten Lebensjahr und dem Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität innerhalb der BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studie.....	48
Tab. 12:	Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen insgesamt sowie der jeweils verschiedenen Impfstoffe bzw. Impfstoffkombinationen (jeweils pro zusätzlicher Impfung) in den ersten beiden Lebensjahren und dem Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität innerhalb der BABYDIÄT- und BABYDIAB-Studie.....	49
Tab. 13:	Vergleich des Alters bei der insgesamt ersten Impfung sowie der jeweils ersten Impfung der verschiedenen Impfstoffe und Impfstoffkombinationen zwischen Autoantikörper negativen und positiven Kindern innerhalb der Fall-Kontroll-Population der BABYDIAB-Studie.	51
Tab. 14:	Vergleich des Alters bei der insgesamt ersten Impfung sowie der jeweils ersten Impfung der verschiedenen Impfstoffe bzw. Impfstoffkombinationen zwischen Autoantikörper negativen und positiven Kindern innerhalb der Fall-Kontroll-Population der BABYDIÄT-Studie.	57

Abkürzungsverzeichnis

Aak	Autoantikörper
Abb.	Abbildung
ADA	American Diabetes Association
Ak	Antikörper
BB	biobreeding
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
CMV	Zytomegalievirus
CTLA	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen
EBV	Epstein-Barr-Virus
et al.	und andere
FGF	Fibroblast growth factor
GADA	Autoantikörper gegen die Glutamatdecarboxylase
Hib	Haemophilus influenzae Typ b
HLA	humanes Leukozytenantigen
HR	Hazard Ratio
IA-2A	Autoantikörper gegen das Tyrosinphosphatase-homologe Protein IA-2
IAA	Insulinautoantikörper
ICA	Inselzellautoantikörper
ICSA	Inselzelloberflächenantikörper
IDDM	insulin dependent diabetes mellitus
IDF	International Diabetes Federation
IFG	impaired fasting glucose, gestörte Nüchtern glukose
IGT	impaired glucose tolerance, gestörte Glukosetoleranz
IL	Interleukin
INS	Insulinen

IQR	Interquartilsabstand (engl. interquartile range)
KI	Konfidenzintervall
mIAA	micro insulin autoantibodies
MMR	Masern, Mumps, Röteln
MODY	maturity-onset diabetes of the young
n	Anzahl
NOD	nonobese diabetic
RKI	Robert Koch-Institut
STIKO	Ständige Impfkommission
Tab.	Tabelle
TEDDY	The Environmental Determinants of Diabetes in the Young
TNF	Tumornekrosefaktor
VNTR	variable number tandem repeats
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZnT8A	Autoantikörper gegen den Zink-Transporter

1 Einleitung

Der Typ 1 Diabetes mellitus („honigsüßer Durchfluss“, griechisch/lateinisch) ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die durch eine selektive Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen der Langerhans'schen Inseln im Pankreas durch das körpereigene Immunsystem entsteht (Eisenbarth GS 1986). Bereits vor der klinischen Manifestation des Typ 1 Diabetes lassen sich in der Phase des Prädiabetes spezifische Inselautoantikörper im Blut nachweisen, die gegen Bestandteile der insulinproduzierenden Zellen gerichtet sind. Sie sind wichtige Immunmarker für die Prädiktion und Diagnostik des Typ 1 Diabetes und ermöglichen eine individuelle Stratifizierung des Typ 1 Diabetesrisikos. Der Beginn der Inselautoimmunität setzt Monate bis Jahre vor dem Zeitpunkt ein, an dem der Typ 1 Diabetes klinisch manifest wird (Achenbach P et al. 2010, Ziegler AG, Nepom GT 2010). Aufgrund der hohen Prävalenz und der Gefahr eines ketoazidotischen Komas, aber auch aufgrund der zahlreichen mikro- und makrovaskulären Spätfolgen, wie Niereninsuffizienz, Retinopathie, Neuropathie und kardiovaskulären Erkrankungen, ist der Typ 1 Diabetes eine der schwerwiegendsten chronischen Erkrankungen bei Kindern. Eine Heilung der Erkrankung ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht möglich. Um dem Anstieg der Zahl der Erkrankten entgegenzuwirken, ist es wichtig, die Risikofaktoren, die eine Typ 1 Diabeteserkrankung bzw. die Entstehung von Inselautoimmunität begünstigen, zu kennen, um anschließend Präventionsstrategien zu entwickeln. Neben einer genetischen Prädisposition (Hemminki K et al. 2009, Nisticò L et al. 2012) werden auch verschiedene Umwelteinflüsse in der Pathogenese von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes diskutiert. Da die Inselautoimmunität bereits sehr früh im Leben eintritt, mit einem Inzidenz Gipfel zwischen dem neunten Lebensmonat und dem zweiten Lebensjahr, werden vor allem Umwelteinflüsse in der frühen Kindheit oder der Schwangerschaft als mögliche Risikofaktoren diskutiert (Ziegler AG et al. 2012). Hierzu zählen unter anderem Ernährungsfaktoren, perinatale Faktoren, wie beispielsweise ein hohes Geburtsgewicht, Infektionen in der Kindheit, aber auch Impfungen (Frederiksen B et al. 2013, Borrás V et al. 2011, Yeung WC et al. 2011, Wahlberg J et al. 2003). Impfungen im frühen Kindesalter stellen eine Stimulation des noch nicht voll entwickelten Immunsystems dar und werden daher mit der Entstehung von Inselautoimmunität in Verbindung gebracht. Bisher wurden vor allem Impfungen gegen Mumps, Masern, Röteln, die Impfkomponten der

Sechsfachimpfung (Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Polio, Haemophilus influenzae Typ b und Hepatitis B) und die BCG-Impfung, eine Impfung gegen Tuberkulose in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes diskutiert (Blom L et al. 1991, Wahlberg J et al. 2003, Huppmann M et al. 2005). Jedoch zeigten bisherige Studien im Bezug auf Impfungen widersprüchliche Ergebnisse. Zwar wurden protektive Auswirkungen einer Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln beobachtet (Blom L et al. 1991), allerdings wurden Impfungen wie die gegen Haemophilus influenzae Typ b auch als Risikofaktor für die Entstehung von Inselautoimmunität und eines klinisch manifesten Typ 1 Diabetes diskutiert (Wahlberg J et al. 2003). Auch gibt es zahlreiche Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Impfungen und Typ 1 Diabetes aufzeigen konnten (Graves PM et al. 1999, Hviid A et al. 2004). Der Zeitpunkt einer Impfung scheint ebenfalls einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu nehmen. Im Mausmodell hatten Mäuse, bei denen die Immunisierung innerhalb der ersten beiden Lebenswochen gestartet wurde, ein niedrigeres Risiko an Typ 1 Diabetes zu erkranken, als Mäuse bei denen erst nach acht Wochen mit den Impfungen begonnen wurde (Classen JB 1996).

Untersuchungen haben gezeigt, dass die Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland als auch weltweit in den letzten 20 Jahren pro Jahr um ca. 4 bis 5 % anstieg und auch weiterhin eine Zunahme der Neuerkrankungen zu erwarten ist (Hauner H 2012, Gale EA 2002, Patterson CC et al. 2009). Hier stellt sich die Frage, ob Änderungen im Impfverhalten, das heißt die zunehmende Anzahl der Impfungen und Impfstoffe in den letzten 20 Jahren zu dieser steigenden Tendenz führen.

Ein Großteil der bisherigen Studien haben die Auswirkungen von Impfungen auf die Entstehung von Inselautoimmunität oder Typ 1 Diabetes retrospektiv erforscht. Bisher durchgeführte Untersuchungen im Hinblick auf Impfungen und die Entstehung von Inselautoimmunität oder Typ 1 Diabetes im Rahmen von prospektiven Studien beruhen auf Zwischenanalysen mit relativ kurzen Nachbeobachtungszeiten (Hummel M et al. 2000), wobei die aktuellen Impfempfehlungen noch nicht berücksichtigt wurden (Karvonen M et al. 1999, Classen JB, Classen DC 2002). In dieser Arbeit sollen Impfungen im Zusammenhang mit der Entstehung von Inselautoimmunität betrachtet werden. Dazu wurden Daten aus den zwei großen deutschen prospektiven Studien, der BABYDIÄT- und der BABYDIAB-Studie, untersucht. Es wurden insbesondere folgende Fragestellungen erörtert:

1. Welchen Einfluss hat das Alter bei der ersten Impfung auf die Entstehung von Inselautoimmunität?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen in den ersten drei Lebensjahren sowie der Anzahl der Impfungen von Geburt bis zum Auftreten von Inselautoantikörpern und der Entstehung von Inselautoimmunität?
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen in den letzten sechs bzw. drei Monaten vor dem Auftreten von Inselautoantikörpern und der Entstehung von Inselautoimmunität?

2 Grundlagen

2.1 Klassifizierung des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die mit chronischer Hyperglykämie aufgrund defekter Insulinproduktion oder –wirkung einhergehen (Craig ME et al. 2009).

Der Diabetes mellitus kann nach der American Diabetes Association (ADA) in vier verschiedene Klassen eingeteilt werden. ADA Klasse 1 zeichnet sich durch einen absoluten Insulinmangel aus. Es fallen alle Formen des Typ 1 Diabetes, wozu etwa 5 bis 10 % aller Patienten mit Diabetes gehören, in diese Klasse, welche noch einmal in den immunologischen Typ (Klasse 1A) und den idiopathischen Typ (Klasse 1B) unterteilt werden kann. Beim immunologischen Typ, der auch unter den englischen Namen insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) oder juvenile-onset diabetes bekannt ist, können in 85 bis 90 % der Fälle Autoantikörper nachgewiesen werden. Bei einer kleinen Anzahl, der an Typ 1 Diabetes Erkrankten, vor allem Patienten mit afrikanischem oder asiatischen Wurzeln, kann keine Inselautoimmunität festgestellt werden. Sie werden daher dem idiopathischen Typ zugeordnet. Zu Klasse 2 zählen alle Patienten mit Typ 2 Diabetes, das heißt Patienten, bei denen die Insulinresistenz im Vordergrund steht. Andere seltene Formen, wie genetische Defekte der β -Zell-Funktion, Krankheiten des exokrinen Pankreas, Arzneimittel-induzierte Formen und weitere, werden der Gruppe 3 (A-H) zugeordnet. In die vierte und letzte Gruppe fallen alle Patienten mit Gestationsdiabetes, einer erstmals in der Schwangerschaft aufgetretenen Glukoseintoleranz (American Diabetes Association, 2012b).

2.2 Epidemiologische Zahlen des Diabetes mellitus

Nach Hochrechnungen der IDF (International Diabetes Federation), einem Dachverband von mehr als 200 nationalen Diabetesorganisationen, leiden etwa 366 Millionen Menschen weltweit an Diabetes mellitus und Schätzungen zufolge könnte diese Zahl innerhalb der nächsten 20 Jahre auf 552 Millionen steigen (Whiting DR et al. 2011). In Deutschland liegt die Zahl der Erkrankten laut des deutschen Gesundheitsberichtes Diabetes von 2013 bei etwa 6 Millionen, wovon 90 % dem Typ 2 Diabetes zuzuordnen sind, die restlichen 5 bis 10 % zählen zum Typ 1 Diabetes oder zu selteneren Diabetesformen, wie dem Gestationsdiabetes

oder MODY (maturity-onset diabetes of the young). Etwa 300.000 Menschen leiden an einem Typ 1 Diabetes, davon etwa 25.000 Kinder (Hauner H 2012). Bei Kindern liegt der Anteil der an Typ 1 Diabetes Erkrankten an der Gesamtzahl aller an Diabetes Erkrankten bei etwa 90 %. Die Prävalenz des Typ 1 Diabetes beträgt in Deutschland zurzeit etwa 0,3 % (Achenbach P et al. 2010). Seit 1960 das erste Mal die Zahl, der an Diabetes erkrankten Menschen in Deutschland erhoben wurde, wird eine kontinuierliche Zunahme der Inzidenzen beobachtet (Hauner H 2012). So hat auch die Inzidenz des Typ 1 Diabetes, sowohl weltweit, als auch in Deutschland, in den letzten Jahren deutlich zugenommen (Gale EA 2002, Atkinson MA et al. 2013). Im Zeitraum von 1987 bis 2006 betrug die durchschnittliche Inzidenz in Deutschland etwa 15/100.000 pro Jahr und sie stieg jährlich im Schnitt um 4,4 % (Ehehalt S et al. 2012). Am schnellsten stiegen die Inzidenzen dabei bei den 0 bis 4 Jahre alten Kindern mit 5,8 % pro Jahr (Ehehalt S et al. 2008). Nach Hochrechnungen einer multizentrischen prospektiven Studie, die Daten aus 17 verschiedenen europäischen Ländern auswertete, darunter auch Daten aus Deutschland, soll die Zahl der an Typ 1 Diabetes erkrankten Kinder und Jugendlichen unter 15 Jahren zwischen 2005 und 2020 um 70 % steigen (Patterson CC et al. 2009). Die Inzidenzen sind abhängig von der geographischen Region (Abb. 1). Dies könnte auf die unterschiedliche geographische Verteilung von genetischen Risikomerkmalen zurückzuführen sein, aber auch am unterschiedlichen Ernährungs- und Stillverhalten liegen (Gerstein HC 1994). So schwanken die Inzidenzen 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 M 2000). Im Zeitraum von 2006 bis 2011 lag die Inzidenz in Finnland sogar bei 62,5/100.000 pro Jahr (Harjutsalo V et al. 2013). Geschlechtsspezifische Unterschiede konnten in den meisten Ländern Europas nicht nachgewiesen werden, mit Ausnahme einiger weniger Länder wie Schweden, wo in allen Altersgruppen mehr Jungen an Typ 1 Diabetes erkrankten als Mädchen (Ostman J et al. 2008). Diskutiert wird außerdem, ob die Typ 1 Diabetesentstehung jahreszeitlichen Schwankungen unterliegt, da in mehreren Studien eine Häufung von Neuerkrankungen in den Wintermonaten beobachtet wurde (Levy-Marchal C et al. 1995, Moltchanova EV et al. 2009).

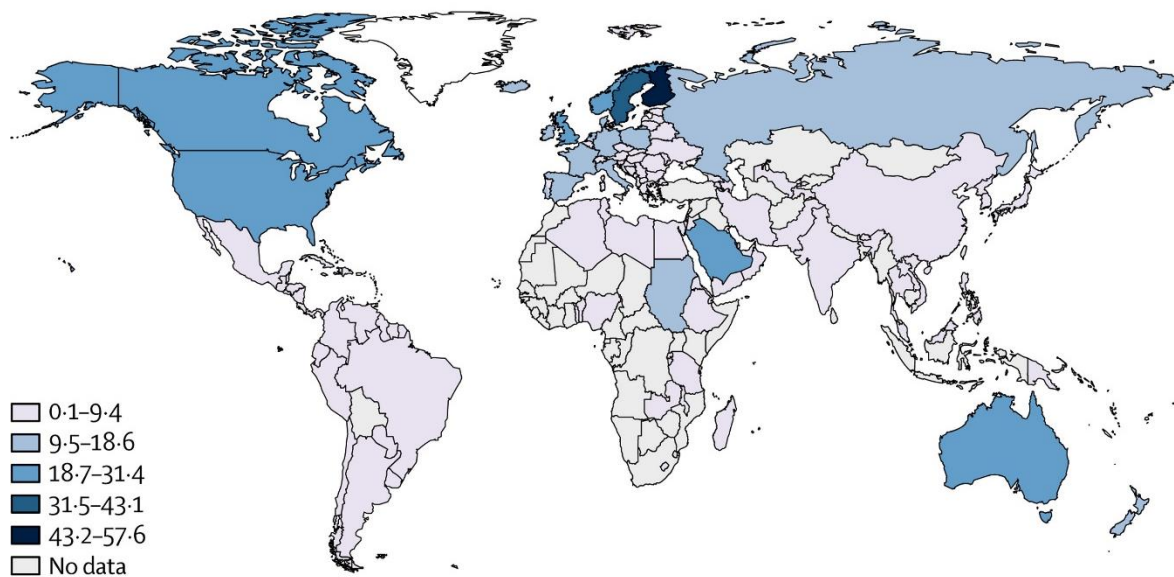


Abb. 1: Inzidenzen des Typ 1 Diabetes bei Kindern zwischen 0 und 14 Jahren nach geographischen Regionen (geschätzte Inzidenzen pro 100.000 Einwohner) (Atkinson MA et al. 2013).

2.3 Pathogenese des Typ 1 Diabetes

Die Pathogenese des Typ 1 Diabetes mellitus ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Sie kann in drei aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt werden: die Phase der genetischen Prädisposition, die prädiabetische Phase mit Beginn und Fortschreiten einer Autoimmunreaktion gegen die β -Zellen des Pankreas und die Phase der klinischen Manifestation mit vollständigem Verlust der Insulinproduktion (Achenbach P et al. 2010, Atkinson MA, Eisenbarth GS 2001). Abb. 2 stellt die Phasen der Krankheitsentstehung graphisch dar.

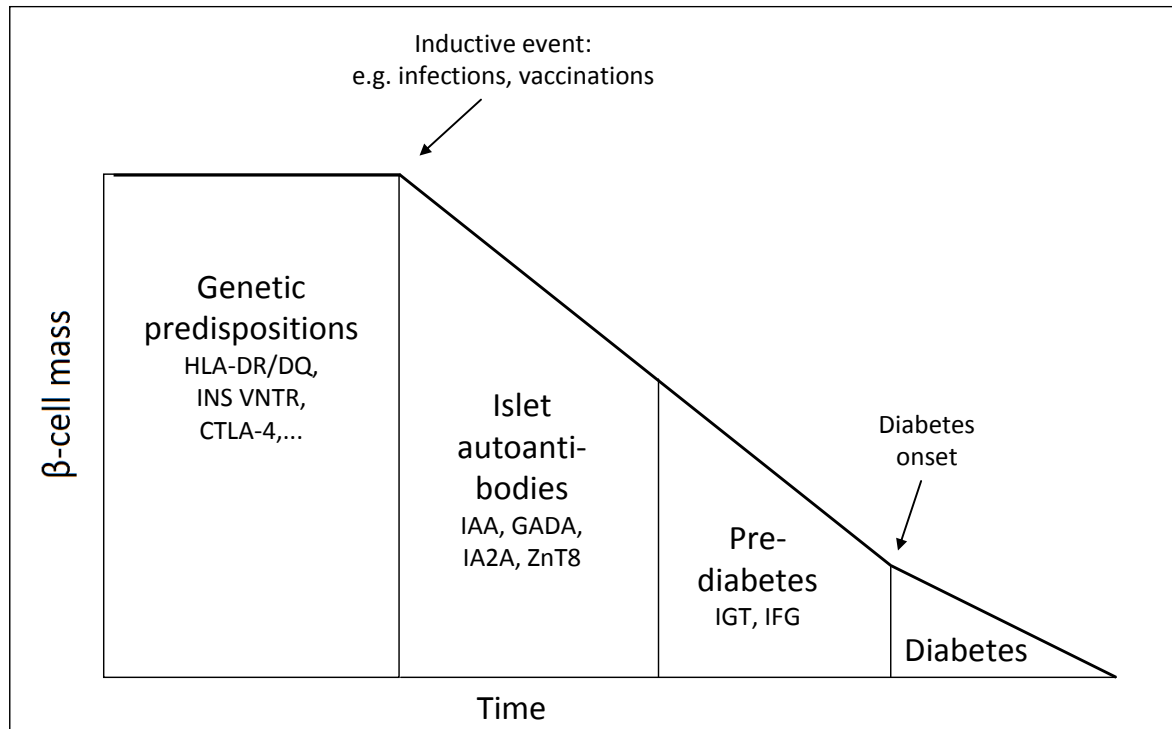


Abb. 2: Schematische Darstellung der Pathogenese des Typ 1 Diabetes (modifiziert nach Eisenbarth GS 1986). Rückgang der β -Zellmasse im Laufe der Krankheitsentstehung in Abhängigkeit von verschiedenen Ereignissen.

2.3.1 Familiäre Belastung und genetische Prädisposition

Ein Teil der genetischen Prädisposition kann mittels Familienanamnese bestimmt werden. So stammen etwa 10 % der neu diagnostizierten Kinder aus Familien mit mindestens einem erstgradig Verwandten mit Typ 1 Diabetes (Hemminki K et al. 2009). Dabei hängt das Typ 1 Diabetesrisiko von der Verwandtschaftsbeziehung ab. Das höchste Risiko haben dabei monozygote Zwillinge. Hier liegt das Risiko an Typ 1 Diabetes zu erkranken zwischen 30 und 50 % (Hemminki K et al. 2009, Nisticò L et al. 2012). Außerdem ist das Risiko, multiple Inselautoimmunität zu entwickeln mit der Anzahl der erkrankten Verwandten assoziiert. Ist ein Elternteil an Typ 1 Diabetes erkrankt, beträgt das Risiko für multiple Inselautoimmunität etwa 3 %, sind beide Elternteile erkrankt, steigt dieses Risiko auf etwa 23 % (Bonifacio E et al. 2004). Dabei haben Kinder von erkrankten Vätern ein höheres Risiko als Kinder von erkrankten Müttern (Bonifacio E et al. 2004, El-Hashimy M et al. 1995). Auch andere Erkrankungen sind mit einem erhöhten Typ 1 Diabetesrisiko assoziiert. Ist ein Elternteil oder ein Geschwisterkind beispielsweise an Zöliakie, Asthma oder rheumatoider Arthritis erkrankt, steigt auch das Erkrankungsrisiko für Typ 1 Diabetes (Hemminki K et al. 2009).

Der Typ 1 Diabetes ist in den meisten Fällen eine polygene Erkrankung, bei der Polymorphismen in unterschiedlichen Genen das klinische Bild prägen. Zurzeit sind mehr als 50 verschiedene Genorte bekannt, die mit der Entstehung eines Typ 1 Diabetes assoziiert sind (Todd JA 2010), wobei der HLA-Klasse-II-Genotyp (IDDM1) auf Chromosom 6p21 mit 45 bis 50 % der genetischen Prädisposition den größten Einfluss auf die Typ 1 Diabetesentstehung hat. HLA-Moleküle sind unter anderem für die Antigenpräsentation für CD-4⁺ T-Helfer-Lymphozyten zuständig und demnach ein wichtiger Bestandteil der Immunantwort (Atkinson MA, Eisenbarth GS 2001). Durch die Präsentation von β -Zell-Antigenen durch bestimmte HLA-Haplotypen, werden B-Lymphozyten zur Antikörperexpression angeregt. Dabei ist HLA DR4-DQ8 in allen Altersstufen mit dem Auftreten von IAA und HLA DR3-DQ2 bei jungen Patienten mit dem Auftreten von GADA assoziiert (Kulmala P et al. 2000, Graham J et al. 2002). Diese Typ 1 Diabetes-assoziierten Gene können aber neben der Prädisposition für eine Erkrankung, auch Schutz vor einer Erkrankung an einem Typ 1 Diabetes darstellen. So sind in Europa etwa 20 % der Bevölkerung Träger des protektiven Genotyps HLA-DR2 (DQB1*0602), während nur weniger als 1 % der an Typ 1 Diabetes Erkrankten diesen Schutzfaktor besitzen (Todd JA 1999). Mit dem höchsten Typ 1 Diabetesrisiko sind hingegen die Genotypen HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 (DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201/DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302) und HLA DR4-DQ8/DR4-DQ8 (DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302) assoziiert (Walter M et al. 2003). Außerdem konnte gezeigt werden, dass das Fehlen der Aminosäure Asparaginsäure (Asp) an Position 57 der DQ β -Kette mit einer erhöhten Inzidenz für Typ 1 Diabetes einhergeht (Reijonen H et al. 1991). Das Typ 1 Diabetesrisiko eines Kindes mit erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes kann mithilfe der HLA-Genotypisierung genauer stratifiziert werden (Ziegler AG, Nepom GT 2010).

Ein zweiter wichtiger Genort, der etwa 10 % der genetischen Prädisposition ausmacht, konnte in der Promotorregion des Insulingens (INS VNTR) auf Chromosom 11p15 entdeckt werden (IDDM2). Hier kommt es zu einer variablen Anzahl von tandemartigen Wiederholungen kurzer DNA-Sequenzen, dem sogenannten Insulingenpolymorphismus (Bennet ST, Todd JA 1996). Auch bei diesem Gen-Locus kann zwischen Typ 1 Diabetes fördernden und protektiven Genen unterschieden werden. Die VNTR-Allele können nach ihrer Länge in drei Klassen eingeteilt werden: Klasse I mit durchschnittlich 560 Basenpaaren, Klasse II mit durchschnittlich 1200 Basenpaaren und Klasse III

mit durchschnittlich 2200 Basenpaaren. Hierbei ist der homozygote Genotyp INS-VNTR-Klasse-I/I für ein gehäuftes Auftreten der Insulinautoantikörper (IAA) verantwortlich, wohingegen die aus deutlich mehr Basenpaaren bestehenden Genotypen INS-VNTR-Klasse-I/III und III/III dem Auftreten von IAA entgegenwirken. Der protektive Effekt der VNTR III kann durch eine vermehrte Expression von Proinsulin im Thymus erklärt werden, was in der Entwicklung zur Eliminierung von Proinsulin-reaktiven T-Zellen führt (Buzzetti R 1998, Atkinson MA, Eisenbarth GS 2001, Walter M et al. 2003, Durinovic-Belló I et al. 2010).

Mittlerweile sind noch zahlreiche weitere Gene außerhalb der HLA-Region identifiziert worden, die einen Einfluss auf die Krankheitsentstehung haben könnten (Barrett JC et al. 2009, Todd JA 2010). Dazu gehören unter anderem das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen (CTLA)-4 auf Chromosom 2q33 (IDDM12), die Interleukin (IL)-4 und -13-codierenden Gene auf Chromosom 5q31 sowie der Fibroblastenwachstumsfaktor-3 (FGF3, IDDM4) auf Chromosom 11q13 (Buzzetti R 1998, Redondo MJ et al. 2001, Steck et al. 2005).

2.3.2 Inselautoimmunität

Typ 1 Diabetes-spezifische Autoantikörper lassen sich bereits Jahre vor einer manifesten Erkrankung an Typ 1 Diabetes in der Phase des Prädiabetes im Blut nachweisen. Dazu zählen Insulinautoantikörper (IAA), Glutamatdecarboxylaseautoantikörper (GADA), Tyrosinphosphataseautoantikörper (IA-2A), Zinktransporter-8-Autoantikörper (ZnT8A) und zytoplasmatische Inselzellautoantikörper (ICA) (Taplin CE, Barker JM 2008). Bei fast allen Typ 1 Diabetespatienten ist mindestens ein Autoantikörper nachweisbar (Andersson C et al. 2013). Vor allem bei Kindern, die bereits in der frühen Kindheit an Typ 1 Diabetes erkranken, kann die Inselautoimmunität bereits sehr früh auftreten, teils sogar schon im ersten Lebensjahr, sodass ein frühzeitiges Autoantikörper-Screening bei Risikopersonen wichtig ist (Ziegler Ag et al. 1999). Kinder, bei denen bereits innerhalb der ersten beiden Lebensjahre ein Autoantikörper im Serum nachweisbar war, haben eine schnellere Progression zu mehreren Autoantikörpern und je früher multiple Autoantikörper im Serum nachgewiesen werden können, desto höher ist das Risiko einer Erkrankung an Typ 1 Diabetes (Hummel M et al. 2004). Dabei muss man allerdings berücksichtigen, dass Autoantikörper, die im Alter von drei bis neun Monaten nachgewiesen werden, möglicherweise während der Schwangerschaft von der Mutter auf das Kind übertragen

worden sind und in Abhängigkeit von den Autoantikörpertitern der Mutter bis zu einem Jahr (IAA) bzw. bis zu 18 Monate (GADA) persistieren (Naserke HE et al. 2001). Ob diese von der Mutter übertragenen Autoantikörper einen Risikofaktor für die Entstehung eines Typ 1 Diabetes darstellen wird kontrovers diskutiert. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass eine Eliminierung der von der Mutter übertragenen Autoantikörper vor einer Typ 1 Diabeteserkrankung schützt (Greeley SA et al. 2002). Andererseits konnte in der BABYDIAB-Studie gezeigt werden, dass zwar bei Geburt bereits nachweisbare Insulinautoantikörper (IAA) die Typ 1 Diabetesentstehung nicht beeinflussen, aber dass Kinder, die bei Geburt bereits GADA oder IA-2A hatten, ein signifikant geringeres Risiko hatten, an Typ 1 Diabetes zu erkranken. Dies konnte man vor allem bei Personen ohne die HLA-Risikogenotypen DR3-DQ2/DR4-DQ8 beobachten (Koczwara K et al. 2004). Dies würde auch erklären, warum Kinder von Vätern mit Typ 1 Diabetes ein höheres Risiko haben, selbst an Typ 1 Diabetes zu erkranken, als Kinder von Müttern mit Typ 1 Diabetes (El-Hashimy M et al. 1995).

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen bis etwa 25 Jahren sollte das initiale Autoantikörper-Screening idealerweise vier verschiedene Autoantikörper berücksichtigen, nämlich Autoantikörper gegen Insulin (IAA), gegen die 65-kDa Isoform des Enzyms Glutamatdecarboxylase (GADA), gegen die Tyrosinphosphatase-homologen Proteine IA-2 und IA-2 β (IA-2A), sowie gegen den Zink-Transporter 8 (ZnT8A). Bei Erwachsenen kann das Screening nach IAA entfallen, da dessen Prävalenz mit steigendem Alter sinkt, wohingegen die Prävalenz von ZnT8A mit dem Alter der Typ 1 Diabetesmanifestation korreliert (Vardi P et al. 1988, Achenbach P et al. 2008, Salonen KM et al. 2013).

Da es relativ häufig zu falsch positiven Ergebnissen kommt oder der Autoantikörper nur vorübergehend im Serum zu finden ist, es sich demnach um einen sogenannten transienten Autoantikörper handelt, muss ein positives Testergebnis immer in einer weiteren Serumprobe bestätigt werden. Für die Entwicklung eines Typ 1 Diabetes sind nur persistierende Inselautoantikörper relevant, die für einen aktiven Immunprozess sprechen (Barker JM et al. 2004).

Wurde eine persistente Inselautoimmunität bestätigt, kann man anhand verschiedener Charakteristika das Risiko an Typ 1 Diabetes zu erkranken, genauer bestimmen. Zu diesen Charakteristika gehört die Anzahl an positiven Inselautoantikörpern, da das Auftreten von multiplen Autoantikörpern einen wichtigen Schritt in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes

darstellt. Werden bei Kindern multiple Autoantikörper nachgewiesen, werden diese Kinder mit einer Wahrscheinlichkeit von über 84 % innerhalb der nächsten 15 Jahre einen Typ 1 Diabetes entwickeln (Ziegler AG et al. 2013). Außerdem sind die verschiedenen Autoantikörper mit unterschiedlichen Typ 1 Diabetesrisiken verbunden. So ist das Erkrankungsrisiko bei Patienten mit alleinigen IA-2-Autoantikörpern höher (10-Jahres-Erkrankungsrisiko ca. 50 %), als bei Patienten, die nur GADA oder IAA aufweisen (10 Jahres-Erkrankungsrisiko ca. 20 %). Bei den IA-2A-positiven Personen haben diejenigen mit einer Reaktivität gegen IA-2 β noch einmal ein deutlich erhöhtes Risiko (10-Jahres-Erkrankungsrisiko ca. 86 %) (Achenbach P et al. 2004b). Bei Kindern mit multiplen Autoantikörpern ist das 10-Jahres-Erkrankungsrisiko für die Kombination IAA und IA-2A im Vergleich zu IAA und GADA deutlich erhöht (83,6 % zu 55,1 %) (Ziegler AG et al. 2013). Außerdem ist auch das Auftreten von ZnT8A mit einem sehr hohen Typ 1 Diabetesrisiko assoziiert. Der Zinktransporter ZnT8 kommt ausschließlich auf insulinproduzierenden β -Zellen vor und ist gemeinsam mit weiteren Zinktransportern für die Zinkhomöostase in den β -Zellen zuständig. Zink ist für die stabile Speicherung des Insulins in Hexameren notwendig. Etwa die Hälfte der ZnT8A positiven Kinder erkrankt innerhalb von fünf Jahren nach erstmaligem Auftreten dieser Autoantikörper an Typ 1 Diabetes. Dabei lässt sich das Erkrankungsrisiko bei ZnT8A positiven Personen durch den SLC30A8-Genotyp noch weiter stratifizieren. Dieses für den Zinktransporter 8 kodierende Gen kann durch Variation einer einzelnen Aminosäure an Position 325 verschiedene COOH-terminale Epitope modifizieren, welche unterschiedliche Bindungsreaktivitäten zu ZnT8A besitzen. Damit kann der SLC30A8-Genotyp Aussagen über die Progression zu einem manifesten Diabetes bei ZnT8A positiven Kindern geben (Achenbach P et al. 2009). Auch die Antikörperaffinität fließt in das Typ 1 Diabetesrisiko mit ein. Es konnte beobachtet werden, dass hochaffine IAA mit einer Progression der Inselautoimmunität verbunden sind (Achenbach P et al. 2004a). Ein weiteres wichtiges Kriterium ist das Alter beim erstmaligen Auftreten von Inselautoantikörpern. Dabei gilt: Je früher die ersten Autoantikörper im Serum nachzuweisen sind, desto höher ist das Risiko einer Progression der Inselautoimmunität hin zu einem manifesten Typ 1 Diabetes mellitus (Hummel M et al. 2004). Junge Kinder entwickeln außerdem häufiger hochaffine IAA, während Kinder, die nach dem zweiten Lebensjahr Autoantikörper entwickeln, öfter GADA aufweisen (Achenbach P et al. 2005). In verschiedenen Studien konnte darüber hinaus nachgewiesen werden, dass hohe Autoantikörpertiter, vor allem hohe Titer von IA-2A und IAA

(Achenbach P et al. 2004b), aber auch hohe GADA-Titer (Orban T et al. 2009, Urakami T et al. 2009), mit einer Progression der Inselautoimmunität korrelieren.

2.3.3 Insulitis und zelluläre Immunreaktion

Neben den Autoantikörpern spielen auch Immunzellen, v.a. T-Lymphozyten eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes. Histologisch erkennt man eine Infiltration der Langerhans-Inseln mit verschiedenen Immunzellen. Diese entzündliche Infiltration wird als Insulitis bezeichnet (Gale EA 2001, Achenbach P et al. 2010). Eine Untersuchung an Pankreaten verstorbener Typ 1 Diabetespatienten identifizierte CD8⁺-T-Lymphozyten als vorherrschende Zellpopulation bei der aktiven Insulitis. Daneben fanden sich unter anderem noch CD4⁺-T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Makrophagen und wenige NK-Zellen. CD20⁺-Zellen konnten vor allem bei fortgeschrittener Insulitis nachgewiesen werden (Willcox A et al. 2009). Die CD4⁺-T-Lymphozyten können hinsichtlich ihrer Zytokinexpression in T_{H1}- und T_{H2}-Lymphozyten aufgeteilt werden, wobei es bei Patienten mit Typ 1 Diabetes zu einem Ungleichgewicht zugunsten der T_{H1}-Lymphozyten, welche proinflammatorische Zytokine wie IL-2, TNF und Interferon- γ sezernieren, kommen kann (Liblau et al. 1995).

2.3.4 Umweltfaktoren

Es gibt mehrere Hinweise für eine Beteiligung von Umweltfaktoren an der Pathogenese des Typ 1 Diabetes, die den Autoimmunprozess sowohl triggern, als auch vor der Entstehung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes schützen könnten. Einen Hinweis auf das Einwirken von Umweltfaktoren auf die Krankheitsentstehung zeigen auch Studien bei monozygoten Zwillingen. So weisen monozygote Zwillinge im Hinblick auf Typ 1 Diabetes lediglich eine Konkordanzrate von 23 bis 65 % auf (Barnett AH et al. 1981, Olmos P et al. 1988, Kaprio J et al. 1992, Kyvik KO et al. 1995, Hyttinen V et al. 2003, Redondo MJ et al. 2008). Außerdem zeigen verschiedene Migrationsstudien, dass Nachkommen von Einwanderern aus Regionen mit geringerer Typ 1 Diabetesinzidenz ein bereits höheres Erkrankungsrisiko aufweisen, welches sich nach einiger Zeit an das Erkrankungsrisiko ihres Einwanderungslandes anpasst (Bodansky HJ et al. 1992). Dies zeigt, dass nicht allein das Vorhandensein von Risikogenen für die Krankheitsentstehung verantwortlich gemacht werden kann. Da die Inselautoimmunität bereits sehr früh im Leben eintritt, mit einem Inzidenzgefes zwischen dem neunten Lebensmonat und dem zweiten Lebensjahr (Abb. 3),

werden vor allem Umwelteinflüsse in der frühen Kindheit oder der Schwangerschaft als mögliche Risikofaktoren diskutiert (Ziegler AG et al. 2012).

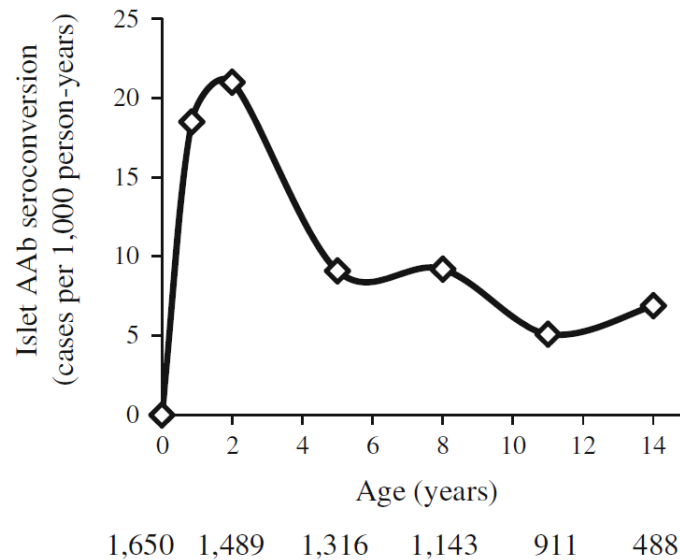


Abb. 3: Graphische Darstellung der Autoantikörperinzidenzen (Fälle pro 1000 Personenjahre) bei Nachkommen von Eltern mit Typ 1 Diabetes im Rahmen von Untersuchungen innerhalb der BABYDIAB-Studie. Die Zahlen unterhalb der x-Achse stellen die absolute Anzahl der Kinder, die zu den bestimmten Zeitpunkten noch nachverfolgt wurden, dar (Ziegler AG et al. 2012).

◦ Impfungen

Es wird vermutet, dass Impfungen zu den Umweltfaktoren zählen, die eine Typ 1 Diabeteserkrankung triggern können. Bisherige Studien zeigen allerdings widersprüchliche Ergebnisse (Tab. 1, Tab. 2).

Tab. 1: Zusammenhang zwischen Impfungen und Inselautoimmunität bzw. Typ 1 Diabetes – prospektive/retrospektive Studien/Kohortenstudien.

<i>Autor, Jahr, Studie</i>	<i>Population</i>	<i>Outcome</i>	<i>Ergebnisse</i>
Kein Zusammenhang zwischen Impfungen und Inselautoimmunität bzw. Typ 1 Diabetes			
Graves PM et al. 1999 DAISY: Fall-Kontroll-Studie	Untersuchung von Blutproben von 317 Kindern unter 13 Jahren mit erstgradig Verwandten mit Typ 1 Diabetes auf Inselautoimmunität	Inselautoimmunität: n=25 (292 negative Kontrollen)	kein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Impfung und der Entstehung von Inselautoimmunität
Hummel M et al. 2000 BABYDIAB-Studie	Nachuntersuchung von zwischen 1989 und 1998 geborenen Kindern, die bis zum Zeitpunkt der Auswertung am 2-Jahres-Follow-up teilgenommen haben (n=823), in Bezug auf Impfungen und Inselautoimmunität bzw. Typ 1 Diabetes	Inselautoimmunität (ICA, IAA, GADA, IA-2A): n=31 Typ 1 Diabetes: n=10	kein Zusammenhang zwischen Zeitpunkt und Anzahl der Impfungen und der Entstehung von Inselautoimmunität oder Typ 1 Diabetes
Hviid A et al. 2004	Kohorte von 739.694 Kindern, die in Dänemark zwischen dem 1. Januar 1990 und dem 31. Dezember 2000 geboren sind und von denen Daten zu Impfungen und Typ 1 Diabetes vorlagen (Danish Civil Registration System)	Typ 1 Diabetes: n=681	kein Zusammenhang zwischen Impfungen in der Kindheit und Typ 1 Diabetes
DeStefano F et al. 2001	Fall-Kontroll-Studie (252 Typ 1 Diabetespatienten, 768 gematchte Kontrollen)	Typ 1 Diabetes: n=252	Impfungen in der Kindheit nicht mit einem erhöhten Typ 1 Diabetesrisiko assoziiert
Heijbel H et al. 1997	Vergleich zweier Geburtskohorten (mit hohen bzw. niedrigen Pertussis-Impfquoten) in Bezug auf Typ 1 Diabetesinzidenz bis zum Alter von zwölf Jahren (n=380.434) (Swedish Childhood Diabetes Registry)	Typ 1 Diabetes: n=1267	Pertussis-Impfung scheint nicht mit einer Typ 1 Diabetesentstehung assoziiert zu sein
Karvonen M et al. 1999	3 finnische Geburtskohorten: alle Kinder, die in Finnland zwischen dem 1.10.1985 und dem 31.8.1987 geboren sind, wurden 2 Gruppen zugeteilt: vier Hib-Impfungen, beginnend im Alter von 3 Lebensmonaten oder eine Hib-Impfung im Alter von 24 Monaten Kontrollgruppe: alle Kinder, die in Finnland zw. dem 1.10.1983 und dem 1.9.1985 geboren sind, d.h. vor Erscheinen der Hib-Impfung	10-Jahres-Follow-up Typ 1 Diabetes pro 100.000 Personenjahre: 397, 375, 339 für 4 Dosen, 1 Dosis bzw. keine Hib-Impfung	Hib-Impfung und der Zeitpunkt der Hib-Impfung spielen keine Rolle in der Typ 1 Diabetesentstehung

Tab. 1: (Fortsetzung) Zusammenhang zwischen Impfungen und Inselautoimmunität bzw. Typ 1 Diabetes – prospektive/retrospektive Studien/Kohortenstudien.

<i>Autor, Jahr, Studie</i>	<i>Population</i>	<i>Outcome</i>	<i>Ergebnisse</i>
<i>Impfungen mit erhöhtem Risiko für Autoimmunität bzw. Typ 1 Diabetes assoziiert</i>			
Wahlberg J et al. 2003 ABIS (All Babies in Southeast Sweden)	Untersuchung von Kapillarblut von 4400 Kindern im Alter von einem Jahr auf Inselautoimmunität	IA-2A, GADA	Hib-Impfung scheint mit der Entstehung von IA-2A und GADA und mit der Höhe der IA-2A-Titer assoziiert zu sein BCG-Impfung mit verminderter Prävalenz von IA-2A assoziiert
Classen JB, Classen DC 2002	Siehe Karvonen M et al. 1999	7-Jahres-Follow-up Typ 1 Diabetes/100.000 Personenjahre: 261, 237 bzw. 207 für 4 Dosen, 1 Dosis bzw. keine Hib-Impfung	Hib-Impfung scheint mit einem erhöhten Typ 1 Diabetesrisiko assoziiert zu sein Typ 1 Diabetesinzidenz steigt mit Anzahl der Hib-Impfungen
Lindberg B et al. 1999 The Swedish childhood diabetes study	Autoantikörpertiter wurden vor und 3 Monate nach einer MMR-Impfung bei 386 Kindern im Alter von 11 bis 13 Jahren untersucht	Inselautoantikörper (ICA, IAA, GADA, ICSA)	Kinder mit Röteln-IgG vor der Impfung hatten höhere ICA-Titer, aber MMR-Impfung änderte weder die Prävalenz noch die Höhe der Autoantikörpertiter
Huppmann M et al. 2005 BABYDIAB-Studie	Nachuntersuchung von zwischen 1989 und 1998 geborenen Kindern in Bezug auf BCG-Impfung und Inselautoimmunität bzw. Manifestation eines Typ 1 Diabetes (BCG<3Monate n=206, BCG>3Monate n=10, keine BCG n=623, keine BCG nach 1998 n=373)	Inselautoantikörper (n=90)	kein Zusammenhang zwischen BCG-Impfung und der Entstehung von Autoantikörpern, aber schnellere Progression zum Typ 1 Diabetes und niedrigeres Manifestationsalter bei BCG-geimpften Autoantikörper positiven Kindern
<i>Impfungen mit erniedrigtem Risiko für Autoimmunität bzw. Typ 1 Diabetes assoziiert</i>			
Blom L et al. 1991 The Swedish Childhood Diabetes Study, Fall-	Vergleich des Impfverhaltens von 339 neu-diagnostizierten Typ 1 Diabetespatienten (0 bis 14 Jahre) mit 528 Kontrollkindern	Typ 1 Diabetes (n=339)	protektiver Effekt einer Masern-Impfung in Bezug auf die Entstehung von Typ 1 Diabetes
Duderstadt SK et al. 2012	Untersuchung einer Kohorte von US Militärpersonal (17-35 Jahre) von 2002-2008 in Bezug auf Impfungen und Typ 1 Diabetes (n=2.385.102)	Typ 1 Diabetes (n=1074)	kein signifikant erhöhtes Typ 1 Diabetesrisiko nach Impfungen bei Erwachsenen, niedrigeres Typ 1 Diabetesrisiko nach MMR-, Gelbfieber- und Hepatitis B-Impfung

Tab. 2: Zusammenhang zwischen Impfungen und Inselautoimmunität bzw. Typ 1 Diabetes – Tiermodelle.

<i>Autor, Jahr, Studie</i>	<i>Population</i>	<i>Outcome</i>	<i>Ergebnisse</i>
Classen JB 1996	Untersuchungen an NOD Mäusen und BB Ratten	Typ 1 Diabetes (Blutglukose > 300mg/dl bei Mäusen und Blutglukose > 250mg/dl bei Ratten)	Impfungen im Alter von weniger als 2 Wochen schützten vor einer Typ 1 Diabetesentstehung Pertussis-Impfung im Alter von 8 Wochen erhöhte die Inzidenz von Typ 1 Diabetes
Harada M et al. 1990	Untersuchungen an NOD Mäusen	Typ 1 Diabetes (Uringlukose) Insulinitis (histologische Untersuchung der Pankreaten)	Typ 1 Diabetesinzidenz und Insulinitis signifikant geringer nach einmaliger Gabe einer BCG-Impfung , v.a. im Alter von 10 Wochen
Ravel G et al. 2003	Untersuchungen an weiblichen NOD Mäusen	Typ 1 Diabetes (Blutglukose)	Impfungen nicht mit einem erhöhtem Typ 1 Diabetesrisiko assoziiert reduzierte Typ 1 Diabetesinzidenz und Blutglukosespiegel nach Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Polio-Impfung

So gibt es zahlreiche Studien, die keinen Zusammenhang zwischen einer Erkrankung an Typ 1 Diabetes und den Standardimpfungen in der Kindheit aufzeigen konnten (Graves PM et al. 1999, DeStefano F et al. 2001, Hviid A et al. 2004). In anderen Studien konnten jedoch sowohl positive, als auch negative Auswirkungen von Impfungen auf die Typ 1 Diabetesentstehung beobachtet werden. So wurde berichtet, dass eine Impfung gegen Masern und Mumps einen Schutz vor einer Erkrankung an Typ 1 Diabetes darstellen könnte (Blom L et al. 1991). Andererseits konnten auch schon mehrere Fälle beobachtet werden, bei denen Kinder kurz nach einer Mumps-Impfung bzw. einer Mumps-Infektion an Typ 1 Diabetes erkrankten (Sinaniotis CA et al. 1975, Helmke K et al. 1986). Auch andere Impfungen stehen unter dem Verdacht eine Autoimmunität zu triggern. In der ABIS-Studie (All Babies in Southeast Sweden) konnte eine Impfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) mit der Entstehung von IA-2A und GADA assoziiert werden. Dabei hatten Kinder, die gegen Hib geimpft wurden, deutlich höhere Titer von IA-2A (Wahlberg J et al. 2003). In der BABYDIAB-Studie konnte bei Autoantikörper positiven Kindern, welche bei Geburt eine BCG-Impfung erhielten, eine schnellere Progression hin zu einem manifesten Typ 1 Diabetes festgestellt werden, als bei Kindern, die keine BCG-Impfung erhalten hatten (Huppmann M et al. 2005). In der 2-Jahres-Analyse der BABYDIAB-Studie, sowie in einer weiteren großen prospektiven Studie, der Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen Impfungen in der Kindheit und dem Risiko, an Typ 1 Diabetes zu erkranken, festgestellt werden (Hummel M et al. 2000, Graves PM et al. 1999). Auch der Zeitpunkt der Impfung scheint das Typ 1 Diabetesrisiko zu beeinflussen. So konnte an NOD (nonobese diabetic) Mäusen und BB (biobreding) Ratten gezeigt werden, dass ein Impfbeginn vor der zweiten Lebenswoche das Risiko an Typ 1 Diabetes zu erkranken erniedrigt, während ein Beginn der Pertussis-Impfung in der achten Lebenswoche mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden ist (Classen JB 1996). In den Niederlanden gab es zwei signifikante Rückgänge der Typ 1 Diabetesinzidenzen in den Jahren 1962 und 1966, welche beide in die Zeit einer Pocken-Epidemie in Europa fielen. Eine Theorie für den Rückgang der Inzidenzen ist, dass zu dieser Zeit Neugeborene bei Geburt gegen Pocken geimpft wurden, was eine protektive Wirkung auf die Typ 1 Diabetesentstehung haben könnte (Classen JB, Classen DC 1999). Ob der Zeitpunkt einer Impfung wirklich die Entstehung eines Typ 1 Diabetes beeinflusst, wird kontrovers diskutiert. So konnte in einer Fall-Kontroll-Studie kein Unterschied in den Typ 1 Diabetesinzidenzen zwischen Kindern, die bei Geburt und Kindern, die erst später

gegen Hepatitis B geimpft wurden, festgestellt werden. Ebenso wenig konnte in dieser Studie eine Assoziation zwischen Typ 1 Diabetes mellitus und einer der Standardimpfungen in der Kindheit gezeigt werden (DeStefano F et al. 2001).

Es gibt mehrere verschiedene Erklärungsansätze für eine eventuelle diabetogene Wirkung von Impfungen. Ein möglicher Mechanismus ist das molekulare Mimikry. Impfstoffe enthalten Moleküle, die körpereigenen Antigenen ähneln. Dies führt zu einer Kreuzreaktion, das heißt, dass Antikörper beginnen, körpereigene Strukturen anzugreifen (Classen JB, Classen DC 2001). Ein Beispiel dafür ist der Ganzkeim-Pertussis-Impfstoff, der Hitzeschockproteine enthält, die zu einer Kreuzreaktion mit pankreatischen Inselzellproteinen führen, was einen Typ 1 Diabetes mellitus induzieren kann. Heutzutage wird allerdings der besser verträgliche azelluläre Pertussis-Impfstoff verwendet, für den oben beschriebener Mechanismus nicht beobachtet wurde (Del Giudice G et al. 1993).

Außerdem stimulieren Impfungen das Immunsystem durch die Ausschüttung von Interferonen und durch eine Aktivierung von Makrophagen, welche wiederum ihrerseits α -Interferone und andere Zytokine ausschütten. Mehrere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen α -Interferonen und der Entstehung eines Typ 1 Diabetes (Classen JB, Classen DC 2001, Waguri M et al. 1994, Murakami M et al. 1995). Zur Aktivierung von Makrophagen kommt es insbesondere durch Impfstoffe, sogenannte Adjuvantien, wie Aluminium und komplexe Polysaccharide, welche beispielsweise in Pneumokokken- und Hib-Impfstoffen vorkommen (Mannhalter JW et al. 1985, Artursson P et al. 1987). Neben der Ausschüttung von Interferonen können Impfungen aber auch zur vermehrten Ausschüttung anderer Lymphokine, wie Interleukinen (IL) oder Tumornekrosefaktoren (TNF) führen (Classen JB, Classen DC 2001). Proinflammatorische Zytokine, zu denen IL-1, TNF- α und α -Interferon gehören, sowie Typ 1 Zytokine (Interferon- γ , TNF- β , IL-2 und IL-12) sind mit einer Zerstörung von β -Zellen assoziiert (Padgett LE et al. 2013). Neben der direkten Zerstörung von Inselzellen führen einige Zytokine zusätzlich zu einer Sensitivierung der β -Zellen für T-Zell-vermittelte Zytotoxizität. Dies geschieht beispielsweise durch eine Hochregulierung von MHC Klasse I Molekülen auf Inselzellen durch Interferon- γ , aber auch durch eine Induktion von Fas-Rezeptoren durch IL-1 β , welche zur Einleitung des programmierten Zelltods führen können (Rabinovitch A 1998).

Impfungen können möglicherweise auch das Verhältnis der T-Lymphozyten Subtypen verschieben. Die Subtypen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Zytokinexpression, wobei T_{H1} -Lymphozyten proinflammatorische Zytokine wie IL-2, TNF und Interferon- γ produzieren und T_{H2} -Lymphozyten unter anderem IL-4, IL-5, IL-6 und IL-10 sezernieren (Classen JB, Classen DC 2001). Dabei wurden die T_{H1} -Lymphozyten im Unterschied zu den T_{H2} -Lymphozyten mit einer Zerstörung der Inselzellen assoziiert (Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL 2007). Es wird angenommen, dass bei der Entwicklung der Inselautoimmunität und des Typ 1 Diabetes das Gleichgewicht der T-Helfer-Lymphozyten zugunsten der T_{H1} -Lymphozyten verändert ist (Liblau RS et al. 1995). Dieses stark vereinfachte Schema spiegelt aber nicht die tatsächliche Realität wider. 2005 konnte noch ein weiterer Subtyp entdeckt werden, die T_{H17} -Lymphozyten, welche unter anderem IL-17 sezernieren und deren Rolle in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen noch nicht vollständig geklärt ist (Marwaha AK et al. 2012).

In regelmäßigen Abständen gibt die 1972 gegründete Ständige Impfkommission (STIKO) des Robert Koch-Institutes (RKI) in ihrem Epidemiologischen Bulletin die neuesten Impfeempfehlungen heraus. Die Empfehlungen beinhalten u. a. den Impfkalender (Standardimpfungen) für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene und die Tabelle der Indikations- und Auffrischimpfungen mit Erläuterungen (Robert Koch-Institut 2012).

Da in die BABYDIAB-Studie Kinder ab dem Geburtsjahrgang 1989 und in die BABYDIÄT-Studie Kinder ab dem Geburtsjahrgang 2000 aufgenommen wurden, werden im Folgenden die Empfehlungen ab dem Jahre 1989 bis zum Zeitpunkt der Auswertungen erläutert. Zu den Standardimpfungen gehörten im Jahre 1989 die Impfungen gegen Tetanus und Diphtherie, bei Säuglingen mit besonderer Gefährdung noch die gegen Keuchhusten, sowie Impfungen gegen Poliomyelitis und Masern, Mumps und Röteln (Tab. 3). Die ersten Impfungen sollten dabei ab dem dritten Lebensmonat begonnen werden (Robert Koch-Institut 1990a). Prinzipiell sollte unter Beachtung der Mindestabstände der vollständige Impfschutz so früh wie möglich erreicht werden. Im Laufe der Jahre schwankte das empfohlene Alter für den Beginn der Immunisierung zwischen dem dritten und dem vierten Lebensmonat. Ein Jahr später wurde die Impfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) zu den Standardimpfungen hinzugenommen, die zusammen mit der Tetanus/Diphtherie- bzw. der Tetanus/Diphtherie/Pertussis-Impfung verabreicht wurde (Robert Koch-Institut 1990b). Ab 1991 wurde empfohlen alle Säuglinge gegen Pertussis zu impfen (Robert Koch-Institut 1991). 1995 wurde die Hepatitis-B-Impfung in den

Impfkalender aufgenommen, die ebenfalls mit der Tetanus/Diphtherie/Pertussis-Impfung verabreicht wird (Robert Koch-Institut 1996). Tab. 4 zeigt die Standardimpfungen für Säuglinge und Kleinkinder im Jahre 2000 (Robert Koch-Institut 2000). Im Juli 2004 wurde die Impfung gegen Varizellen neu in den Impfkalender aufgenommen (Robert Koch-Institut 2004) und seit Juli 2006 werden außerdem Impfungen gegen Pneumokokken und Meningokokken empfohlen (Robert Koch-Institut 2006). Eine weitere Änderung ergab sich 2007, als die Impfung gegen HPV (humanes Papillomavirus) zu den Standardimpfungen für Jugendliche hinzugefügt wurde (Robert Koch Institut 2007). Diese Neuerung ist für die BABYDIÄT-Studie jedoch nicht relevant, da die Teilnehmer das Alter für diese Impfung (12-17 Jahre) noch nicht erreicht haben. Tab. 5 zeigt die Standardimpfungen für Säuglinge und Kleinkinder bis zwei Jahre im Jahre 2012 (Robert Koch-Institut 2012).

Tab. 3: Impfpfehlungen für Säuglinge und Kleinkinder bis zwei Jahre im Jahre 1989 (modifiziert nach Robert Koch-Institut 1989).

Impfung	Alter in Monaten ¹				
	2-3	3-4	5-10	11-14	15-23
Tetanus	G1	G2 nach mind. 6 Wochen			G3
Diphtherie	G1	G2 nach mind. 6 Wochen			G3
Pertussis*	G1	G2/G3 Abstand je 4 Wo.			G4
Poliomyelitis	G1	G2 nach mind. 6 Wochen			G3
Masern, Mumps, Röteln					G1

* Pertussis-Impfung für Säuglinge in Gemeinschaftseinrichtungen oder besonderer Gefährdung, zusammen mit Tetanus/Diphtherie

¹ Altersangaben bezeichnen frühestmöglichen Zeitpunkt; die Impfung sollte so früh, wie möglich verabreicht werden, G: Grundimmunisierung

Tab. 4: Impfpfehlungen für Säuglinge und Kleinkinder bis zwei Jahre im Jahre 2000 (modifiziert nach Robert Koch-Institut 2000).

Impfung	Alter in Monaten ¹				
	2	3	4	5	12-15
Tetanus		G1	G2	G3	
Diphtherie		G1	G2	G3	
Pertussis		G1	G2	G3	
Poliomyelitis		G1		G2	G3
Haemophilus inf. Typ b		G1		G2	G3
Hepatitis B		G1		G2	G3
Masern, Mumps, Röteln					G1

¹ Altersangaben bezeichnen frühestmöglichen Zeitpunkt; die Impfung sollte so früh, wie möglich verabreicht werden, G: Grundimmunisierung

Tab. 5: Impfpfehlungen für Säuglinge und Kleinkinder bis zwei Jahre im Jahre 2012 (modifiziert nach Robert Koch-Institut 2012).

Impfung	Alter in Monaten ¹				
	2	3	4	11-14	15-23
Tetanus	G1	G2	G3	G4	
Diphtherie	G1	G2	G3	G4	
Pertussis	G1	G2	G3	G4	
Poliomyelitis	G1	G2	G3	G4	
Haemophilus inf. Typ b	G1	G2	G3	G4	
Hepatitis B	G1	G2	G3	G4	
Pneumokokken	G1	G2	G3	G4	
Meningokokken				G1 ab 12 Monaten	
Masern, Mumps, Röteln				G1	G2
Varizellen				G1	G2

¹ Altersangaben bezeichnen frühestmöglichen Zeitpunkt; die Impfung sollte so früh, wie möglich verabreicht werden, G: Grundimmunisierung

Zu den Indikationsimpfungen gehören Reiseimpfungen (z.B. Impfungen gegen Gelbfieber oder Cholera), sowie Impfungen aufgrund einer bestimmten Risikosituation (z.B. Impfungen gegen Hepatitis A oder FSME).

◦ Virale Infektionen

Neben Impfungen werden auch Viren für die steigende Inzidenz des Typ 1 Diabetes verantwortlich gemacht (Coppieters KT et al. 2012). So konnte bereits mehrfach beobachtet werden, dass eine Erkrankung an Typ 1 Diabetes direkt auf eine akute Virusinfektion folgte (McCrae WM 1963, Peig M et al. 1981, Jali MV, Shankar PS 1990). Außerdem kommen Neuerkrankungen vermehrt in den Wintermonaten vor, was durch Infektionen bedingt sein könnte (Levy-Marchal C et al. 1995, Moltchanova EV et al. 2009). Zudem können gehäuft Virus-spezifische IgM bei neu erkrankten Patienten gefunden werden (Banatvala JE et al. 1985). Einzelfälle berichten darüber hinaus, dass aus Pankreaten von Patienten, die an einem akuten Typ 1 Diabetes verstarben, Viren isoliert werden konnten (Yoon JW et al. 1979, Champsaur HF 1982).

Mittlerweile gibt es zahlreiche Berichte über Viren, die mit einer Typ 1 Diabetesentstehung assoziiert sind. Dazu zählen die Herpesviren CMV (Zytomegalievirus) (Pak CY et al. 1988), VZV (Varizella-Zoster-Virus) (Jali MV, Shankar PS 1990) und EBV (Epstein-Barr-Virus) (Surcel HM et al. 1988), die zu den Enteroviren gehörenden Coxsackie-B-Viren, insbesondere B4, aber auch B1 (Gamble DR et al. 1969, Yeung WC et al. 2011, Laitinen OH et al. 2013), sowie die Röteln- und Mumpsviren (Goto A et al. 2008, Ramondetti F et al. 2012), die Rota- (Honeyman MC et al 2000) und Retroviren (Conrad B et al. 1997). In der BABYDIÄT-Studie konnte außerdem ein Zusammenhang zwischen Atemwegsinfektionen in der frühen Kindheit und einem erhöhten Risiko für Inselautoimmunität festgestellt werden (Beyerlein A et al. 2013).

Es gibt mehrere mögliche Mechanismen, die für die diabetogene Wirkung der Viren verantwortlich sein könnte. Zum einen können die β -Zellen direkt durch Viren infiziert und zerstört werden. Andererseits können Viren aber auch einen Trigger für den Autoimmunprozess darstellen. Ein Beispiel dafür ist das bereits oben beschriebene molekulare Mimikry, das heißt Viren und β -Zellen exprimieren ähnliche Antigene und das Immunsystem beginnt aufgrund einer Kreuzreaktion Strukturen der β -Zellen anstelle der Viren anzugreifen (Jun HS, Yoon JW 2001, Coppieters KT et al. 2012). Dies könnte bei einer Infektion mit dem Coxsackie-Virus B4 eine Rolle spielen. Hier konnte eine homologe

Sequenz von 10 Aminosäuren zwischen GAD 65 und dem Proteinbestandteil P2C des Cocksackie-Virus identifiziert werden (Kaufman DL et al. 1992). Ob es dabei wirklich zu einer Kreuzreaktion kommt, ist jedoch fraglich (Richter W et al. 1994, Schloot NC et al. 2001).

- Ernährungsfaktoren

In zahlreichen Fall-Kontroll-Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der Stilldauer bzw. der Einführung von Kuhmilch und der Typ 1 Diabetesentstehung beobachtet werden. So konnte beispielsweise eine brasilianische Fall-Kontroll-Studie zeigen, dass eine längere Stilldauer einen protektiven Effekt auf eine Typ 1 Diabetesentstehung hat und eine kürzere Stilldauer zu Typ 1 Diabetes führen kann (Alves JG et al. 2012). 1994 berechnete Gerstein in einer Metaanalyse aus 13 Fall-Kontroll-Studien das Typ 1 Diabetesrisiko. Dabei zeigte sich, dass Kinder, die kürzer als drei Monate gestillt wurden, ein 1,37-fach erhöhtes Typ 1 Diabetesrisiko und Kinder, die schon vor dem vierten Lebensmonat mit Kuhmilchprodukten gefüttert wurden, sogar ein 1,57-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko haben (Gerstein HC 1994). In großen prospektiven Studien, wie der US-amerikanischen DAISY-Studie, der deutschen BABYDIAB-Studie oder der finnischen DIPP-Studie konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen früher Einführung von Kuhmilchprodukten, der Stilldauer und der Entwicklung von Inselautoimmunität nachgewiesen werden (Norris JM et al. 1996, Hummel M et al. 2000, Virtanen SM et al. 2006). In der doppelblinden, randomisierten TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk)-Studie hatten Kinder, welche in den ersten sechs Lebensmonaten neben Muttermilch ausschließlich hochhydrolysierte Säuglingsmilch bekamen, ein signifikant geringeres Risiko für Inselautoimmunität, als Kinder, die mit Säuglingsmilch auf Kuhmilchbasis gefüttert wurden (Knip M et al. 2010).

In einer aktuellen Analyse der DAISY-Studie konnte außerdem ein Zusammenhang zwischen dem Alter des Kindes bei der Einführung von Beikost und dem Risiko, an Typ 1 Diabetes zu erkranken, festgestellt werden. Vor allem eine frühe Gabe von Früchten und eine späte Gabe von Reis und Hafer stellten einen Risikofaktor dar. Im Hinblick auf die Ergebnisse dieser Studie wäre das sicherste Alter für die Beikosteinführung bei Kindern mit erhöhtem Typ 1 Diabetesrisiko zwischen vier und fünf Lebensmonaten (Frederiksen B et al. 2013). Auch in einer prospektiven finnischen Studie konnte eine frühe Einführung von Früchten, Beeren und Wurzelgemüse vor dem vierten Lebensmonat mit einem erhöhten Typ 1 Diabetesrisiko assoziiert werden. Möglicherweise können natürliche Bestandteile

dieser Nahrungsmittel, sowie bei der Zubereitung zugeführte Stoffe, wie Stärke oder Zucker eine Rolle bei der Pathogenese des Typ 1 Diabetes spielen. Außerdem könnte eine frühe Zufuhr von Früchten, Beeren und Wurzelgemüse zu einer erhöhten Energieaufnahme führen, was oxidativen Stress und damit Inselautoimmunität verursachen kann (Virtanen SM et al. 2006). Die WHO empfiehlt Säuglinge während der ersten sechs Lebensmonate ausschließlich, d.h. ohne Gabe von zusätzlicher Säuglingsnahrung und Flüssigkeit, zu stillen. Außerdem wird empfohlen zusätzlich zur altersentsprechenden Nahrung noch bis zum Alter von zwei Jahren oder darüber hinaus zu stillen (Gross MS, Berg A 2012).

Desweiteren steht auch Gluten, das Klebereiweiß von Getreide, unter dem Verdacht diabetogene Eigenschaften zu besitzen. Gluten ist ein externer Trigger für die Zöliakie, eine chronische Erkrankung der Dünndarmschleimhaut, die oft zusammen mit einem Typ 1 Diabetes vorkommt. Zwischen 1 und 10 % der Patienten mit Typ 1 Diabetes leiden zusätzlich an Zöliakie. Die Inzidenz liegt bei etwa 0,7 bis 0,8 pro 100 Patientenjahre (De Vitis I et al. 1996, Westman E et al. 1999, Larsson K et al. 2008, Kordonouri O et al. 2009, Pham-Short A et al. 2012). In mehreren tierexperimentellen Untersuchungen konnte die Typ 1 Diabetesinzidenz durch eine glutenfreie Diät reduziert werden (Funda DP et al. 1999, Schmid S et al. 2004a). In einer Untersuchung konnte allerdings neben einer glutenfreien Diät interessanterweise auch eine stark glutenhaltige Diät zu einer Reduktion der Typ 1 Diabetesinzidenzen führen (Funda DP et al. 2008). In prospektiven Studien, wie DAISY in den USA und BABYDIAB in Deutschland konnte ebenso ein signifikant erhöhtes Risiko für Inselautoimmunität bei Kindern, die vor dem dritten bzw. vierten Lebensmonat Gluten erhielten, nachgewiesen werden. Bei der DAISY-Studie konnte darüber hinaus noch ein signifikant erhöhtes Risiko für Inselautoimmunität bei Kindern, die erst nach dem sechsten Lebensmonat mit glutenhaltigen Lebensmittel gefüttert wurden, festgestellt werden. Dies konnte bei der BABYDIAB-Studie nicht bestätigt werden (Norris JM et al. 2003, Ziegler AG et al. 2003). In der BABYDIÄT-Interventionsstudie wurde daraufhin geprüft, ob durch eine Vermeidung glutenhaltiger Nahrung innerhalb des ersten Lebensjahres bei Kindern mit familiärem und genetischen Typ 1 Diabetesrisiko das Auftreten von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes verzögert oder sogar verhindert werden kann. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied in Hinsicht auf eine Entwicklung von Inselautoantikörpern zwischen der Kontrollgruppe (erste Glutengabe mit sechs Monaten) und der Interventionsgruppe (Glutenzufuhr erst nach dem ersten Lebensjahr) festgestellt werden (Hummel S et al. 2011).

Möglicherweise können einige Ernährungsfaktoren auch vor einer Erkrankung an Typ 1 Diabetes schützen. Dazu gehört die aktive Form des Vitamin D, das 1,25-Dihydrocholecalciferol (Calcitriol, Vitamin D₃). Bei NOD-Mäusen konnte die Typ 1 Diabetesinzidenz durch eine Behandlung mit 1,25-Dihydrocholecalciferol signifikant verringert werden (Mathieu C et al. 1994). Außerdem konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine erhöhte Vitamin-D₃-Zufuhr in früher Kindheit mit einem geringeren und niedrige Vitamin-D₃-Serumspiegel mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind (Hyppönen E et al. 2001, Pittas AG et al. 2012). In einer italienischen Studie konnte festgestellt werden, dass die Vitamin-D₃-Spiegel von Patienten mit neu diagnostiziertem Typ 1 Diabetes signifikant niedriger waren, als die der nach Alter und Geschlecht ausgewählten Kontrollpersonen (Pozzilli P et al. 2005). Da Vitamin D₃ auch in der Haut gebildet werden kann, kann ein Mangel an Sonnenlicht (UVB-Strahlung) zu Vitamin-D₃-Mangel führen. Dies könnte die hohen Typ 1 Diabetesinzidenzen in Finnland, sowie das allgemeine Nord-Süd-Gefälle erklären (Mohr SB et al. 2008). Ein Vitamin-D-Mangel bei Typ 1 Diabetespatienten könnte auch zu einem vermehrten Auftreten mikrovaskulärer Komplikationen führen. So konnte in einer australischen Studie ein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und dem Auftreten einer Retinopathie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes festgestellt werden (Kaur H et al. 2011). Dies konnte in anderen Studien aber nicht bestätigt werden (Joergensen C et al. 2011). Eine große norwegische Fall-Kontroll-Studie zeigte außerdem, dass es möglicherweise einen Zusammenhang zwischen niedrigen Spiegeln von 25-Hydroxy-Vitamin D, welches in den Nieren zu Calcitriol umgewandelt werden kann, während der Schwangerschaft und einem erhöhten Typ 1 Diabetes Risiko bei den Nachkommen gibt (Sørensen IM et al. 2012). Ein wichtiger Mechanismus, der zur protektiven Wirkung des Vitamin D beitragen könnte, ist die Modulierung des Immunsystems durch 1,25-Dihydrocholecalciferol. Dieses ist erst nach Bindung an den Vitamin-D-Rezeptor (VDR) wirksam, der auf fast allen Zellen des Immunsystems zu finden ist. Calcitriol bewirkt unter anderem eine verringerte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine durch T_{H1}- und T_{H17}-Lymphozyten. Zusätzlich induziert es die Bildung regulatorischer T-Zellen, welche die Selbsttoleranz des Immunsystems regeln und dadurch Autoimmunerkrankungen unterdrücken können (Adorini L 2003, Jeffery LE et al. 2009).

Neben Vitamin D kann möglicherweise auch Fischöl, welches reich an langkettigen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren ist, die Entstehung von Inselautoimmunität beeinflussen.

Nach der Aufnahme mit der Nahrung werden diese mehrfach ungesättigten Fettsäuren in Zellwände eingebaut und sind dort essentieller Bestandteil der Membranen. Die in Fischöl enthaltenen Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) beeinflussen unter anderem die Eicosanoidsynthese, indem sie durch den Körper in günstige Eicosanoide umgewandelt werden, welche beispielsweise antiinflammatorisch oder antithrombotisch wirksam sind (Arbeitskreis Omega-3 2002). In der prospektiven Studie DAISY konnte eine an Omega-3-Fettsäuren reiche Ernährung mit einem verminderten Auftreten von Inselautoantikörpern assoziiert werden, wohingegen für Omega-6-Fettsäuren keine Assoziation gefunden wurde (Norris JM et al. 2007).

Weitere mögliche Einflussfaktoren der Ernährung auf die Pathogenese des Typ 1 Diabetes werden noch intensiv diskutiert, wie beispielsweise der Einfluss von Nitraten und Zink im Trinkwasser (Moltchanova E et al. 2004).

◦ Perinatale Faktoren

Ein hohes Geburtsgewicht konnte in mehreren Studien mit einem erhöhten Typ 1 Diabetesrisiko assoziiert werden. So beobachtete man in einer katalanischen retrospektiven Fall-Kontroll-Studie ein 1,45-fach erhöhtes Typ 1 Diabetesrisiko bei Kindern, deren Gewicht über der 90. Perzentile lag (large for gestational age: LGA) (Borras V et al. 2011). Darüber hinaus konnte bei Kindern, die per Kaiserschnitt zur Welt kamen, ein erhöhtes Typ 1 Diabetesrisiko festgestellt werden. In der BABYDIAB-Studie war das Risiko an Typ 1 Diabetes zu erkranken bei Kindern, die per Kaiserschnitt zur Welt kamen mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu spontan entbundenen Kindern. Dabei war das Risiko Autoantikörper zu entwickeln unverändert, allerdings kam es nach dem Auftreten der ersten Autoantikörper zu einer schnelleren Progression hin zu einer Erkrankung an Typ 1 Diabetes (Bonifacio E et al. 2011). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass Kinder, die durch Kaiserschnitt zur Welt kommen eine geringere Exposition gegenüber mütterlichen Bakterien haben, als spontan geborene Kinder und so eine veränderte mikrobielle Darmflora entwickeln (Algert CS et al. 2009). Auch eine Inkompatibilität im AB0-Blutgruppensystem zwischen kindlichem und mütterlichem Blut konnte als möglicher Risikofaktor identifiziert werden, genauso wie ein höheres mütterliches Alter. So konnte in einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie ein 1,36-faches Typ 1 Diabetesrisiko für das Kind festgestellt werden, wenn Mütter bei Geburt älter als 35 Jahre alt waren (Dahlquist G, Källén B 1992).

◦ Hygiene und soziale Faktoren

Mehrere Autoren gehen von der Hygiene-Hypothese aus, laut der es aufgrund eines Rückganges von Infektionskrankheiten durch bessere hygienische und medizinische Verhältnisse zu einem Anstieg der Typ 1 Diabetesinzidenzen kommt (D'Angeli MA et al. 2010, Heikkinen SM et al. 2013). In Europa gibt es ein Nord-Süd-Gefälle in den Typ 1 Diabetesinzidenzen, wohingegen Infektionskrankheiten, wie beispielsweise Tuberkulose oder Diarrhöerkrankungen in der Kindheit, in den südlichen Ländern häufiger sind als im Norden Europas (Bach JF, Chatenoud L 2012). In einer nordirischen Studie konnte eine negative Korrelation zwischen Hygienebedingungen und Typ 1 Diabetesinzidenzen gezeigt werden. Die niedrigsten Typ 1 Diabetesinzidenzen wurden in den Gebieten mit den schlechtesten Hygienebedingungen (u. a. Wohnraumüberbevölkerung und inadäquate Sanitäranlagen) gefunden (Patterson CC et al. 1996). Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass die Inzidenzen des Typ 1 Diabetes in ländlichen Gegenden höher als in dichter bevölkerten Städten sind (Rytkönen M et al. 2003). Darüber hinaus konnte in einer schwedischen Studie zusätzlich ein Zusammenhang zwischen durchschnittlichem familiären Einkommen bzw. Bildungsstand und Typ 1 Diabetes hergestellt werden. Kinder, die in Gebieten mit relativ niedrigem durchschnittlichen familiären Einkommen, relativ großen Familien sowie mit Erwachsenen mit niedrigem Bildungsstand leben, hatten ein signifikant geringeres Typ 1 Diabetesrisiko als Kinder in wohlhabenderen Gegenden (Holmqvist BM et al. 2008). Man kann den Typ 1 Diabetes demnach durchaus als Wohlstandserkrankung bezeichnen (Patterson CC et al. 2001).

Um mögliche Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Pathogenese des Typ 1 Diabetes noch genauer zu identifizieren, haben sich die großen Diabetesforschungszentren in den USA, Deutschland, Finnland und Schweden zusammengeschlossen und im Jahre 2004 die prospektive TEDDY-Studie (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) gestartet. Über 420.000 Neugeborene aus der Allgemeinbevölkerung bzw. mit einem erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes wurden auf HLA-Risikogene gescreent, wovon ca. 8600 ein Risikoprofil (HLA-Risikogene) besaßen. Diese Kinder mit Risikoprofil werden bis zum Alter von 15 Jahren prospektiv untersucht und hinsichtlich der Endpunkte Inselautoimmunität und Manifestation eines Typ 1 Diabetes in Abhängigkeit von zahlreichen erfassten Umweltfaktoren verglichen (Teddy Study Group 2007).

2.3.5 Manifester Typ 1 Diabetes

Erst wenn bereits etwa 80 bis 90 % der Ausgangsmasse an β -Zellen irreversibel zerstört ist, treten die ersten klinischen Symptome auf (Gianani R, Eisenbarth GS 2005). Klassische Erstsymptome sind Polyurie, Polydipsie, sowie ein oftmals ausgeprägter Gewichtsverlust, welche das klinische Korrelat der osmotischen Diurese und uneingeschränkten Lipolyse darstellen (Herwig J, Böhles H 2003). Zur osmotischen Diurese kommt es ab einer Blutzuckerkonzentration von über 180 mg/dl (10 mmol/l), da damit die Rückresorptionskapazität des Tubulussystems in der Niere überschritten und Glukose über den Urin ausgeschieden wird (Oberleithner H 2008). Die Hyperglykämie ist Folge der vermehrten Glykogenolyse, verminderten zellulären Glukoseaufnahme und -oxidation und der gesteigerten hepatischen Glukoneogenese bei reduzierten Insulinspiegeln (Staiger H, Schleicher E 2011). Die durch den Insulinmangel gesteigerte Lipolyse führt zur Freisetzung von Fettsäuren, die in der Leber zu Triglyzeriden umgewandelt oder der β -Oxidation zugeführt werden können, was zur Entstehung von Ketonkörpern führt. Werden zu viele Ketonkörper gebildet, akkumulieren sie im Körper und es kann zur metabolischen Azidose kommen (Ritter M 2005). Erste milde Anzeichen einer diabetischen Ketoazidose können Erbrechen, Übelkeit und Bauchschmerzen sein. Im Verlauf kann es zur typischen Kußmaul-Atmung (vertiefte, rhythmische Atmung), zu Acetonfötor, zu einem akuten Abdomen, sowie zu Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma kommen (Herwig J, Böhles H 2003). Auch ein Wiederauftreten der Enuresis, vaginale Candida-Infektionen bei präpubertären Mädchen sowie wiederkehrende Hautinfektionen müssen an eine Typ 1 Diabeteserkrankung denken lassen (Couper JJ, Donaghue KC 2009).

Im Kindesalter kann der klinische Verlauf des Typ 1 Diabetes in drei charakteristische Phasen eingeteilt werden:

Das Auftreten erster Symptome bis hin zur Diagnosestellung und Behandlung mit Insulin wird als Initialphase bezeichnet. Bei ca. 80 % der Kinder vergehen durchschnittlich drei Wochen vom Beginn der klinischen Symptomatik bis zur Diagnose eines Typ 1 Diabetes (Herwig J, Böhles H 2003).

Einige Tage bis Wochen nach der ersten Insulingabe kommt es bei über 80 % der Kinder zum Rückgang des Insulinbedarfs, was als Remissionsphase bezeichnet wird. Sie kann mehrere Wochen bis Monate andauern und darf nicht mit einer spontanen Remission der Erkrankung verwechselt werden. Bei sehr jungen Patienten, sowie solchen mit schwerer

Ketoazidose, kommt eine Remissionsphase deutlich seltener vor. Dies könnte an der rascheren Zerstörung der β -Zellen mit einer daraus resultierenden geringeren Restfunktion liegen. Bei älteren Kindern und Jugendlichen kann der Insulinbedarf auf ein Minimum von nur wenigen Einheiten zurückgehen. Manchmal kann sogar für eine gewisse Zeit ganz auf die Insulintherapie verzichtet werden. Man bezeichnet diese Phase mit sehr niedrigem Insulinverbrauch als stabile Remissionsphase oder auch als Honeymoon-Phase (Böber E et al. 2001, Lombardo F et al. 2002, Herwig J, Böhles H 2003).

Kommt es zum Wiederanstieg des Insulinbedarfs, beginnt die Postremissionsphase oder auch diabetische Dauerphase, die eine lebenslange Insulinsubstitution nötig macht. Nach einiger Zeit, wenn ein vollständiger Insulinmangel besteht, wird schließlich ein stabiles Plateau erreicht. Meist liegt der Insulinbedarf dann zwischen 0,8 und 1,0 IE/kg/d. Dieser Prozess ist Folge eines stufenweisen Rückgangs der β -Zell-Restfunktion, welcher klinisch durch eine begleitende Erkrankung beschleunigt werden kann (Herwig J, Böhles H 2003, Couper JJ, Donaghue KC 2009).

Trotz einer Insulintherapie kann es dennoch zu Komplikationen kommen. Hierzu zählen die diabetische Ketoazidose und Hypoglykämien. Beim Weglassen einer Insulingabe oder beim Versagen einer Insulinpumpe kann es zur Ketoazidose kommen. Sie kann aber auch bei gut eingestellten Typ 1 Diabetespatienten als Folge eines relativen Insulinmangels auftreten, was vor allem in Stresssituationen, beispielsweise bei einem Trauma, aber auch bei gastrointestinalen Infekten mit Diarrhoe und Erbrechen, vorkommt. Es kommt zu einer katabolen Stoffwechsellage, was unter anderem zu einer vermehrten Lipolyse und Ketogenese führt. Folge davon sind eine osmotischen Diurese und Dehydration, sowie die bereits oben geschilderten Symptome (Wolfsdorf J et al. 2009). Das Risiko einer Ketoazidose bei diagnostizierten Typ 1 Diabetespatienten beträgt etwa 1 bis 10 % pro Patient pro Jahr (Rewers A et al. 2002, Hanas R et al. 2009). Bei Diagnosestellung liegt das Risiko einer Ketoazidose sogar bei über 20 % (Neu A et al. 2009), welches aber durch ein Autoantikörper-Screening bei Kindern mit Risikofaktoren für Typ 1 Diabetes und regelmäßigen Nachuntersuchungen vor der Manifestation eines Typ 1 Diabetes deutlich gesenkt werden kann (Winkler C et al. 2012).

Eine der häufigsten akuten Komplikationen bei der Behandlung eines Typ 1 Diabetes ist die Hypoglykämie. Sie resultiert aus einem Ungleichgewicht zwischen Insulindosis, Nahrungsaufnahme und Bewegung (Clarke W et al. 2009). In 100 Patientenjahren treten

etwa 20 schwere Hypoglykämieepisodes auf (Rewers A et al. 2002). Klinisch können Zeichen einer adrenergen Aktivierung wie Tachykardie, Zittern, Kaltschweißigkeit und Blässe, sowie neurologische Dysfunktionen beobachtet werden. Es kann zu Seh-, Hör-, Sprach- und Gedächtnisproblemen kommen. Auch Wesensänderungen wie Gereiztheit sind oftmals zu beobachten. Schwere Hypoglykämien können Bewusstlosigkeit hervorrufen und sogar tödlich enden (Clarke W et al. 2009).

Aber nicht nur die akuten Komplikationen stellen ein Problem dieser Erkrankung dar, sondern auch die oft schwerwiegenden Langzeitfolgen. Dazu gehören die Retino-, Nephro- und Neuropathie aufgrund von mikrovaskulären Schäden sowie makrovaskuläre Erkrankungen. Die diabetische Retinopathie kann zu Sehstörungen bis hin zur Erblindung führen, weshalb regelmäßige Kontrollen beim Augenarzt unumgänglich sind. Außerdem kann es durch die diabetische Nephropathie zur Hypertonie und zum Nierenversagen kommen. Muskelschwäche, Schmerzen und Parästhesien sind Folge einer fortgeschrittenen diabetischen Neuropathie. Makrovaskuläre Läsionen können zu kardialen Erkrankungen, peripheren Gefäßerkrankungen und Schlaganfällen führen (Donaghue KC et al 2009). Aufgrund der oben genannten Mikroangiopathien stellt der Diabetes im Erwachsenenalter die Hauptursache für die Erblindung, die terminale Niereninsuffizienz sowie nicht traumatische Unterschenkelamputationen dar (Staiger H, Schleicher E 2011). Studien haben gezeigt, dass die makrovaskulären Erkrankungen vor allem mit Insulinresistenz, erhöhten freien Fettsäuren im Plasma und inflammatorischen Zytokinen assoziiert sind, während bei der Entstehung mikrovaskulärer Läsionen die Hyperglykämie den Hauptrisikofaktor darstellt (Singleton JR et al. 2003).

Trotz verbesserter Therapien können schwerwiegende mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen oft nicht verhindert werden, sodass die Lebenserwartung von Typ 1 Diabetespatienten verkürzt ist. Je früher im Leben die Erkrankung auftritt, desto geringer ist die Lebenserwartung. Studien haben gezeigt, dass Kinder, die im Alter von 10 Jahren an Typ 1 Diabetes erkranken, eine um etwa 19 Jahre verkürzte Lebenserwartung haben (Narayan KM et al. 2003).

3 Studienpopulation und Methodik

Die Fragestellungen dieser Arbeit wurden anhand der BABYDIAB- und der BABYDIÄT-Studienpopulationen untersucht, welche im Folgenden kurz vorgestellt werden.

3.1 Die BABYDIAB-Studie

Bei der BABYDIAB-Studie handelt es sich um eine deutschlandweite prospektive Verlaufsstudie, die 1989 am Institut für Diabetesforschung unter der Leitung von Frau Univ.-Prof. Dr. med. Anette-G. Ziegler in München gestartet wurde. Es werden Kinder von Müttern und/oder Vätern mit Typ 1 Diabetes von Geburt an in regelmäßigen Abständen nachuntersucht. Ziele der Studie sind die Identifizierung des Zeitpunktes der Entstehung von Inselautoimmunität, die Charakterisierung der Entstehungsphase von Inselautoimmunität, sowie die Evaluierung des Zusammenhangs zwischen Inselautoimmunität und genetischen Risikomarkern bzw. Umweltfaktoren. Dafür wurde bei Geburt Nabelschnurblut und nach 9 Monaten, sowie nach 2, 5, 8, 11, 14, 17 und 20 Jahren venöses Blut gesammelt, um darin Autoantikörper gegen Insulin (IAA), Glutamatdecarboxylase (GADA), Tyrosinphosphatase (IA-2A) und gegen den Zinktransporter 8 (ZnT8A) zu bestimmen. Nach dem Auftreten von Autoantikörpern wird das Blut halbjährlich bis jährlich nachuntersucht. Im Alter von zwei Jahren wurden bei den teilnehmenden Kindern genetische Risikomarker (HLA-DR/DQ) bestimmt. Mit Hilfe von Fragebögen, die bei jedem Follow-up-Besuch von den Eltern ausgefüllt werden, können Umweltfaktoren, wie beispielsweise Ernährungsgewohnheiten oder Infektionserkrankungen erfasst werden (Abb. 4) (Ziegler AG et al. 1999).

Rekrutiert wurde für die BABYDIAB-Studie von 1989 bis 2000 in ganz Deutschland. Es wurden 1709 Kinder bei Geburt in die Studie aufgenommen, von denen 1650 Kinder (810 Mädchen und 840 Jungen) mindestens an der Nachuntersuchung mit neun Monaten teilgenommen haben und damit die Einschlusskriterien erfüllt haben. Von den teilnehmenden Kindern haben 1021 eine Mutter, 603 einen Vater mit Typ 1 Diabetes und bei 26 sind beide Elternteile an Typ 1 Diabetes erkrankt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit von Geburt bis zur letzten Blutentnahme betrug 12,5 Jahre (IQR 6,5-15,5 Jahre), während die Drop-out-Rate im Alter von zwei Jahren 7,5 % und im Alter von fünf Jahren 14,6 %

betrug. Bei 1462 Kindern wurden die HLA-DR/DQ Genotypen bestimmt. 106 Kinder (7,3 %) haben den HLA DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201/DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 (DR3/DR4-DQ8) Genotyp und 59 Kinder (4,0 %) den DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 (DR4-DQ8/DR4-DQ8) Genotyp, die mit dem höchsten Typ 1 Diabetesrisiko assoziiert sind.

Die Entwicklung von persistierender Inselautoimmunität bzw. die klinische Manifestation eines Typ 1 Diabetes markieren den Endpunkt der Studie. Inselautoimmunität ist definiert als das Vorhandensein positiver Antikörpertiter bei einem oder mehreren Inselautoantikörpern (IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A) in mindestens zwei aufeinander folgenden Blutproben. Zur Bestätigung der Inselautoimmunität, d. h. von persistierenden Inselautoantikörpern wird eine weitere zweite Blutprobe angefordert. Wird in der zweiten Blutprobe die Inselautoimmunität nicht bestätigt, gilt das Kind als Inselautoantikörper negativ.

Bis Juli 2012 konnte bei 159 Kindern mindestens ein persistierender Inselautoantikörper nachgewiesen werden und 61 Kinder entwickelten einen Typ 1 Diabetes.

Bei 1257 teilnehmenden Kindern konnten Informationen zu den stattgefundenen Impfungen gesammelt werden, wovon 145 Kinder mindestens einen persistierenden Autoantikörper entwickelten (Abb. 5).

Die Genehmigung der BABYDIAB-Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer (Nr. 95357)

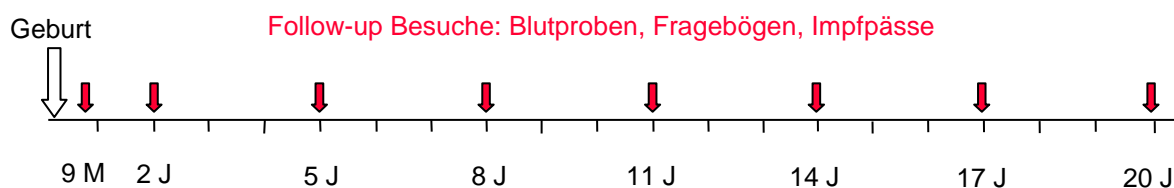


Abb. 4: Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der BABYDIAB-Studie. Follow-up Besuche mit Abnahme und Analyse von Blutproben sowie Ausfüllen von Fragebögen und Abgabe der aktuellen Impfpässe fanden im Alter von neun Monaten, zwei Jahren und anschließend im 3-Jahres-Intervall statt.

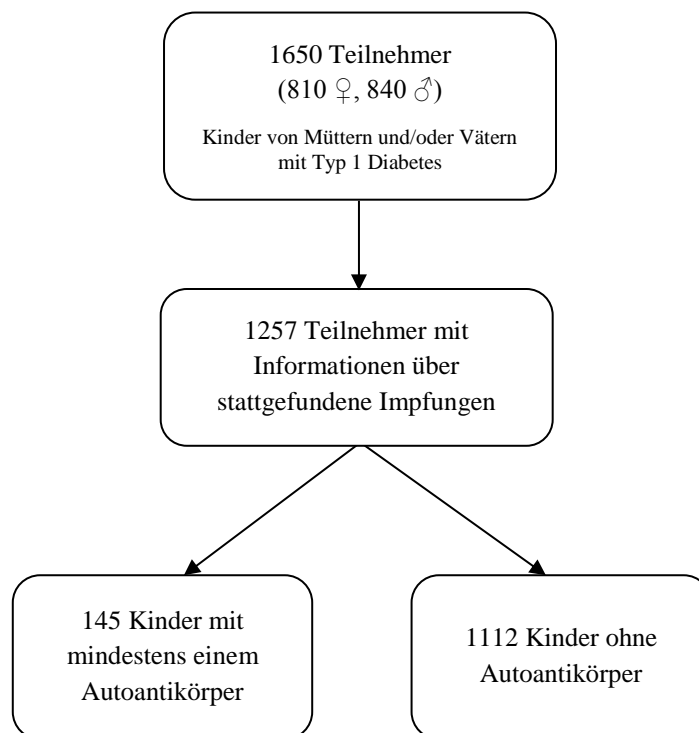


Abb. 5: Fließdiagramm zur Population der BABYDIAB-Studie.

3.2 Die BABYDIÄT-Studie

Die BABYDIÄT-Studie ist eine prospektive Studie zur Primärprävention des Typ 1 Diabetes, die im Jahre 2000 unter der Leitung von Frau Univ.-Prof. Dr. med. Anette-G. Ziegler am Institut für Diabetesforschung in München gestartet wurde. Ziel der BABYDIÄT-Studie war es, den Einfluss einer verzögerten Glutenexposition auf die Entstehung von Inselautoimmunität bzw. die Entwicklung eines manifesten Typ 1 Diabetes zu untersuchen. In diese Studie wurden Neugeborene und bis zu drei Monate alte Säuglinge eingeschlossen, die mindestens einen erstgradigen Verwandten, das heißt Vater, Mutter oder Geschwisterkind mit Typ 1 Diabetes haben und zusätzlich Hochrisikomerkmale besitzen. Krankheiten oder Geburtsschäden, die längerfristig beobachtet werden müssen, stellten Ausschlusskriterien für die Studie dar. Zur Bestimmung des Risikoprofils wurde bei Geburt bzw. bis zum dritten Lebensmonat eine Blutabnahme, im Idealfall aus der Nabelschnur, durchgeführt. Wurde bei dieser Blutentnahme einer der folgenden Typ 1 Diabetes assoziierten HLA-Risikogenotypen festgestellt, konnten die Kinder in die Studie eingeschlossen werden:

*DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201/DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302;*
*DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302;*
*DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201/ DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201;*
*DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*08-DQA1*0401-DQB1*0402; oder*
*DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*01-DQA1*0101 -DQB1*0501*
(Schmid S et al. 2004b).

Rekrutiert wurde für die BABYDIÄT-Studie in ganz Deutschland. Im Zeitraum von 2000 bis 2006 wurden die HLA-Genotypen von 1168 Kindern mit mindestens einem erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes bestimmt. Davon erfüllten 169 Kinder die Einschlusskriterien und 150 (83 Mädchen und 67 Jungen) entschieden sich für eine Teilnahme an der Studie. Von den teilnehmenden Kindern haben 61 eine Mutter, 48 einen Vater und 19 ein Geschwisterkind mit Typ 1 Diabetes. 22 Kinder haben zwei erstgradige Verwandte mit Typ 1 Diabetes (Hummel S et al. 2011).

Die Intervention einer verzögerten Gluteneinfuhr hatte keinen Einfluss auf die Entstehung von Inselautoimmunität, sodass die Daten der BABYDIÄT-Studie für die Analyse bezüglich anderer Umweltfaktoren genutzt werden konnten (Hummel S et al. 2011).

Weitere Ziele der Studie waren, pathogenetische Faktoren zu identifizieren, die auf die Entstehung von Inselautoimmunität, Zöliakie-assoziiierter Autoimmunität und die Entwicklung eines manifesten Typ 1 Diabetes einwirken. Dazu wurden bei den teilnehmenden Kindern bis zum dritten Lebensjahr in dreimonatlichen Abständen, danach jährlich, Blutproben gesammelt und auf Inselautoantikörper (IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A), Antikörpersubklassen, T-Zellreaktivität gegen diabetesspezifische Antigene, Epitope, Impfantigene, Nahrungsmittelantigene sowie virale und bakterielle Erreger untersucht, die die Entstehung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes begünstigen könnten. Zusätzlich führten die Eltern 3-Tages-Ernährungsprotokolle, die die Energie- und Nährstoffzufuhr sowie die Stilldauer und die Einführung von Beikost erfassen sollten. Außerdem wurden wöchentliche Erkrankungsprotokolle ausgefüllt, in die auftretende Erkrankungen, verabreichte Medikamente und Arztbesuche eingetragen wurden. Fragebögen, die im Alter von 3, 12 und 24 Monaten sowie im Alter von 3 bis 6 und 6 bis 9 Jahren ausgefüllt wurden, fragten demographische Faktoren und familiengeschichtliche Daten ab. Daten zu Größe und

Gewicht wurden im Alter von 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten abgefragt (Schmid S et al. 2004b) (Abb. 6).

Parallel dazu wurden noch 791 Kinder nachuntersucht, die kein HLA-Risikoprofil aufwiesen, d. h. die Einschlusskriterien nicht erfüllten und somit nicht an der Intervention einer verzögerten Gluteneinfuhr teilnahmen. Diese Kinder werden regelmäßig in 3-Jahres-Abständen, beginnend im Alter von zwei Jahren, auf die Entwicklung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes nachuntersucht.

Die Entwicklung von persistierender Inselautoimmunität bzw. die klinische Manifestation eines Typ 1 Diabetes markieren den Endpunkt der Studie. Inselautoimmunität ist definiert als das Vorhandensein positiver Antikörpertiter bei einem oder mehreren Inselautoantikörpern (IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A) in mindestens zwei aufeinander folgenden Blutproben. Zur Bestätigung der Inselautoimmunität, d. h. von persistierenden Inselautoantikörpern wird eine weitere zweite Blutprobe angefordert. Wird in der zweiten Blutprobe die Inselautoimmunität nicht bestätigt, gilt das Kind als Inselautoantikörper negativ. Ein manifester Typ 1 Diabetes wurde anhand der Kriterien des American Diabetes Association Expert Committees diagnostiziert (Hummel S et al. 2011).

Die mediane Follow-up Zeit von Geburt bis zum Zeitpunkt der Analyse im Juli 2012 liegt bei 6,07 Jahren mit einer Streubreite von 3,5 bis 7,5 Jahren.

Von den insgesamt 941 teilnehmenden Kindern konnten bei 746 Kindern Impfdaten gesammelt werden. Davon entwickelten 54 mindestens einen persistierenden Autoantikörper (Abb. 7).

Die Genehmigung der BABYDIÄT-Studie erfolgte durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (Nr. 329/ 00).

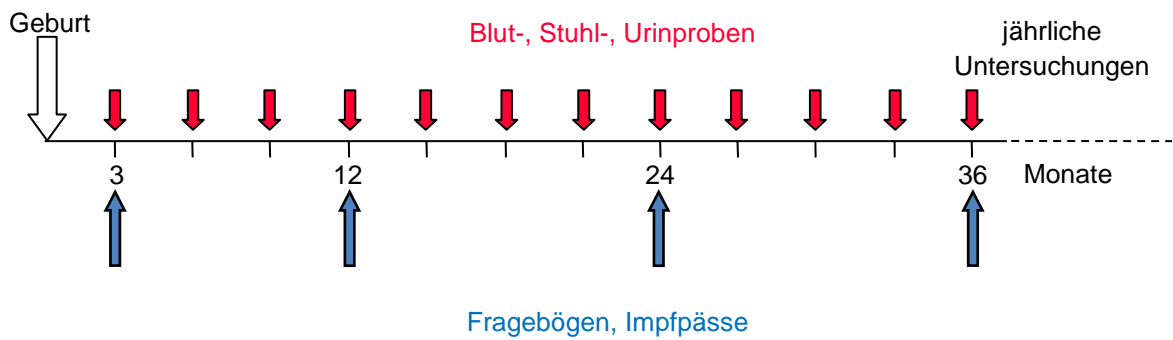


Abb. 6: Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der BABYDIÄT-Studie. Blut-, Stuhl und Urinproben wurden alle drei Monate gesammelt. Die Erhebung von Fragebögen und das Einsenden von Impfpässen erfolgten im Alter von 3, 12, 24 und 36 Monaten. Nach Ablauf von drei Jahren erfolgten jährliche Nachuntersuchungen.

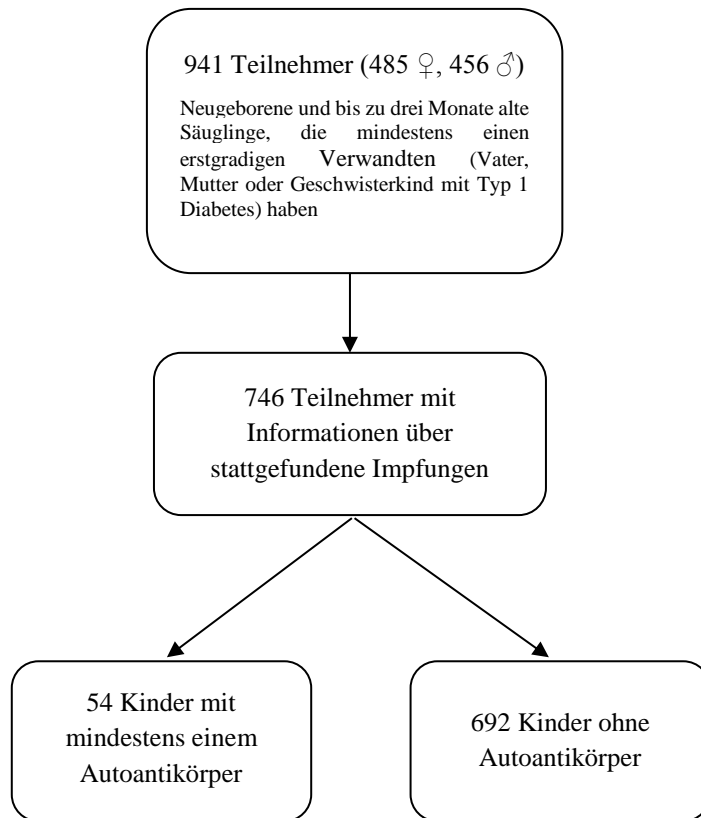


Abb. 7: Fließdiagramm zur Population der BABYDIÄT-Studie.

3.3 Datenerhebung

Daten über das Impfverhalten wurden anhand von Kopien der Impfausweise gesammelt.

In der BABYDIAB-Studie wurden die Eltern gebeten, zu jedem Follow-up Termin eine Kopie des Impfausweises ihres Kindes einzuschicken. So wurden Impfdaten im Alter von 9 Monaten, 2 Jahren, 5 Jahren und weitere im Abstand von 3 Jahren gesammelt (Abb. 4). Fehlende Informationen wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation telefonisch erfragt.

In der BABYDIÄT-Studie wurden die Eltern gebeten, zusammen mit den Fragebögen eine Kopie des Impfausweises ihres Kindes einzuschicken. Dies erfolgte im Alter von 3, 12 und 24 Monaten sowie im Alter von 3 bis 6 und 6 bis 9 Jahren (Abb. 6). Fehlende Informationen über Impfungen wurden auch hier telefonisch erfragt.

3.4 Statistik

Die Daten der BABYDIAB- und der BABYDIÄT-Studie wurden sowohl getrennt jeweils mit einem Fall-Kontroll-Design analysiert als auch in einer gemeinsamen Analyse mittels Cox-Regression. In beiden Fällen war das Ziel, mögliche Störvariablen wie eine genetische Prädisposition oder verschieden lange Follow-up-Zeiten der einzelnen Individuen zu berücksichtigen. Während die Fall-Kontroll-Auswertungen eine Aussage über die Impfraten in autoimmunen und nicht autoimmunen Kindern ermöglichen, erlaubt die Cox-Regression eine genauere Abschätzung des Autoimmunitätsrisikos in Abhängigkeit von einzelnen Impfungen.

3.4.1 Gemeinsame Analyse der beiden Kohorten

Für die gemeinsame Analyse der BABYDIAB- und der BABYDIÄT-Studie wurden alle Impfungen als Fünf- bzw. Sechsfachimpfung definiert, bei denen die einzelnen Impfkomponten (Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b, Poliomyelitis und bei der Sechsfachimpfung zusätzlich Hepatitis B) am selben Tag verabreicht wurden. Für die MMR-Impfung (Masern, Mumps, Röteln) wurde ebenso verfahren. Einzelne Impfkomponten dieser Mehrfachimpfungen konnten bei dieser Auswertung aus statistischen Gründen (Kollinearität) nicht separat betrachtet werden. Um einen möglichen Effekt von Impfungen auf die Entstehung von Inselautoimmunität zu erkennen, wurde mit Hilfe der Cox-Regression die Hazard Ratio (HR) mit

95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) für das Alter bei Beginn der Immunisierung und die Anzahl der Impfungen in den ersten drei bzw. sechs Lebensmonaten sowie im ersten Lebensjahr und den ersten beiden Lebensjahren bestimmt. Um ein mögliches Confounding, v. a. durch die Änderungen der STIKO-Empfehlungen, zu berücksichtigen, wurde die Hazard Ratio noch nach Zufallseffekten für die Studien adjustiert. Außerdem wurde auch für die Confounder Geschlecht, Geburtsmodus (spontan, Sectio), Jahreszeit bei Geburt und HLA-Risiko-Genotyp (HLA-DR3/DR4-DQ8) adjustiert.

Für die weitere Analyse wurde sowohl der Zeitpunkt als auch die Anzahl der Impfungen berücksichtigt und das Impfverhalten in Hinblick auf die Entstehung von Inselautoimmunität untersucht. Bei der Auswertung der Anzahl der Impfungen (egal welchen Typs) wurde jede Komponente eines Kombinationsimpfstoffes einzeln gewertet, sodass die MMR-Impfung demnach als drei Impfungen gewertet wurde, die Fünf- bzw. Sechsfachimpfung entsprechend als fünf bzw. sechs Impfungen.

3.4.2 Fall-Kontroll-Auswertungen

Zusammensetzung der Fall-Kontroll-Studienpopulationen

BABYDIAB-Studie

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Impfungen und Inselautoimmunität festzustellen, wurde bei der BABYDIAB-Studie eine Fall-Kontroll-Studie konzipiert. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit den Ergebnissen der BABYDIÄT-Studie wurden nur diejenigen Kinder betrachtet, die innerhalb der ersten 8,5 Jahre Inselautoimmunität entwickelten sowie nur Kinder mit einem der folgenden HLA-Risikophänotypen (Risikophänotypen nach Teddy-Studienprotokoll) (TEDDY Study Group 2007), sogenannte Highrisk-Kinder:

DR4-DQA1*030X-DQB1*0302 oder 0304 / DR3-DQA1*0501-DQB1*0201

DR4-DQA1*030X-DQB1*0302 oder 0304 / DR4-DQA1*030X-DQB1*0302 oder 0304

DR4- DQA1*030X-DQB1*0302 oder 0304 / DR8- DQA1*0401-DQB1*0402

DR3-DQA1*0501-DQB1*0201 / DR3-DQA1*0501-DQB1*0201

DR4- DQA1*030X-DQB1*0302 oder 0304 / DR4- DQA1*030X-DQB1*020X

DR4- DQA1*030X-DQB1*0302 oder 0304 / DR1- DQA1*0101-DQB1*0501

DR4- DQA1*030X-DQB1*0302 oder 0304 / DR13-DQA1*0102-DQB1*0604

DR4- DQA1*030X-DQB1*0302 / DR4- DQA1*030X-DQB1*0304

DR4- DQA1*030X-DQB1*0302 oder 0304 / DR9- DQA1*030X-DQB1*0303

DR3- DQA1*0501-DQB1*0201 / DR9- DQA1*030X-DQB1*0303

Außerdem konnten nur Kinder berücksichtigt werden, von denen Informationen über stattgefundene Impfungen im gesamten Zeitraum bis zur Entstehung von Autoantikörpern vorlagen. Unter Berücksichtigung dieser drei Punkte konnten 47 Kinder mit persistierenden Inselautoantikörpern ausgewählt werden. Zu jedem dieser Kinder wurden zwei Kontrollkinder ohne Inselautoantikörper mit vergleichbarem Geburtsdatum (+/- 6 Monate) ausgesucht. Die 94 Kontrollkinder mussten ebenfalls einen der oben genannten HLA-Phänotypen aufweisen und Informationen über Impfungen mussten für den gesamten Zeitraum vorliegen.

BABYDIÄT-Studie

Nach Untersuchung der BABYDIAB-Studie wurde zur genaueren Analyse des Zusammenhangs zwischen Impfungen und Inselautoimmunität aus der BABYDIÄT-Studie ebenfalls eine Fall-Kontroll-Studie konzipiert. Im Frühjahr 2012 wurden zu jedem Inselautoantikörper positiven Kind zwei Kontrollkinder ohne Inselautoantikörper mit vergleichbarem Geburtsdatum (+/- 4 Monate) ausgewählt. Die Kinder mussten mindestens bis zum Serokonversionszeitpunkt des entsprechenden Falles nachuntersucht worden sein und Informationen über Impfungen mussten mindestens bis zu diesem Zeitpunkt vorliegen. Die gematchte Kohorte bestand aus 78 Kindern, wovon 26 mindestens einen persistierenden Autoantikörper entwickelt hatten. Die 52 Kontrollkinder waren ebenfalls aus der BABYDIÄT-Studie und hatten demnach genau wie die Autoantikörper positiven Kinder einen HLA-Risikophänotyp. Anhand dieser Fall-Kontroll-Studie wurde das Alter bei Impfbeginn sowie die Anzahl der Impfungen in Bezug auf Inselautoimmunität analysiert.

Auswertung der Fall-Kontroll-Studienpopulationen

Folgende Impfungen wurden im Rahmen der Analysen der BABYDIAB-Studie untersucht: Fünf- bzw. Sechsfachimpfung (bestehend aus Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b, Polio und im Fall der Sechsfachimpfung zusätzlich Hepatitis B), die Masern-, Mumps- und Röteln-Impfung (MMR) sowie die Impfung gegen FSME. Zusätzlich ging noch die BCG-Impfung, eine heutzutage in Deutschland nicht mehr empfohlene

Impfung gegen Tuberkulose, in die Auswertungen ein. Alle weiteren Impfungen wurden aufgrund der niedrigen Impfquoten nicht einzeln analysiert.

Bei den Analysen der BABYDIÄT-Studie wurden ebenfalls die Fünf- bzw. Sechsfachimpfung, die Masern-, Mumps- und Röteln-Impfung (MMR) sowie die Impfung gegen FSME untersucht. Außerdem wurden noch Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken, Varizellen und Influenza analysiert. Alle weiteren Impfungen wurden auch hier aufgrund der niedrigen Impfquoten nicht einzeln betrachtet.

In diesem Fall wurden für die Analyse, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Impfbeginn verschiedener Impfungen und der Inselautoimmunität gibt, die Mediane für das Alter bei der ersten Impfung zwischen Inselautoantikörper positiven und negativen Kindern mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Auch um mögliche Unterschiede in der Anzahl der Impfungen zwischen positiven und negativen Kindern festzustellen, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Die Frage, ob ein früherer Impfbeginn mit einem erhöhten Risiko für Inselautoimmunität assoziiert ist, wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes analysiert. Um das Geburtsjahr und damit möglicherweise unterschiedliche Impfempfehlungen als potentiellen Störfaktor auszugrenzen, wurde nach Geburtsjahr anhand einer Regressionsanalyse adjustiert.

3.4.3 Statistische Auswertungen

Die statistischen Auswertungen wurden unter Verwendung der Softwarepakete „Statistical Analysis System“ (SAS, Cary (North Carolina), USA), Version 9.2 und IBM SPSS Statistics, Version 21 durchgeführt. Das Signifikanzniveau α liegt bei allen Analysen bei 5 %, sodass p-Werte $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen werden. Anschließend wurde noch mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur-Methode für multiples Testen adjustiert. Bei dieser Korrektur-Methode wird das Signifikanzniveau α durch die Anzahl der durchgeführten Tests, in diesem Fall die Anzahl der untersuchten Impfungen, dividiert. Für die Auswertungen der BABYDIAB-Studie wurden demzufolge nur p-Werte $< 0,05/11 = 0,0045$, für die Auswertungen der BABYDIÄT-Studie p-Werte $< 0,05/14 = 0,0036$ als signifikant bewertet. Für die gemeinsame Analyse beider Studien wurden die Fünf- bzw. Sechsfachimpfung und die MMR-Impfung nur zusammen betrachtet, sodass insgesamt nur sieben verschiedene Impfungen untersucht wurden. Demzufolge wurden p-Werte $< 0,05/7 = 0,0071$ als signifikant bewertet.

4 Ergebnisse

4.1 BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studie

Zunächst wurden das Impfverhalten und die Entstehung von Inselautoimmunität in der BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studie gemeinsam untersucht. Insgesamt konnten bei 2007 teilnehmenden Kindern der BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studie Informationen zu Impfungen gesammelt werden, wovon 199 mindestens einen persistierenden Autoantikörper entwickelten.

4.1.1 Deskriptive Auswertungen

Die Charakteristik der untersuchten Studienpopulation ist in Tab. 6 dargestellt. 983 Kinder der untersuchten Studienpopulation waren weiblich (49 %), 723 Kinder (36 %) wurden per Kaiserschnitt geboren und 221 Kinder (11 %) waren eine Frühgeburt. Insgesamt hatten 1144 Kinder (57 %) eine Mutter mit Typ 1 Diabetes und 161 Kinder (8 %) hatten einen HLA-Risikogenotyp DR3/DR4-DQ8.

Tab. 6: Charakteristik der Studienpopulation.

	BABYDIAB / BABYDIÄT-Studie
	n (%)
Geschlecht	
weiblich	983 (49 %)
männlich	1024 (51 %)
Kaiserschnitt	
Ja	723 (36 %)
Nein	1284 (64 %)
Frühgeburt	
Ja	221 (11 %)
Nein	1786 (89 %)
Jahreszeit bei Geburt	
März – Mai	482 (24 %)
Juni - August	542 (27 %)
September – November	502 (25 %)
Dezember – Februar	481 (24 %)
Mutter mit Typ 1 Diabetes	
Ja	1144 (57 %)
Nein	863 (43 %)
HLA-DR3/DR4-DQ8 Genotyp	
Ja	161 (8 %)
Nein	1846 (92 %)

Für die Analysen wurden nachfolgende Impfungen untersucht: die Fünf- bzw. Sechsfachimpfung, welche 88,6 % der 2007 teilnehmenden Kinder innerhalb der ersten drei Jahre mindestens einmal erhielten, die Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln (86,6 %), sowie Impfungen gegen Frühsommer-Meningoenzephalitis (14,4 %), Pneumokokken (12,8 %), Varizellen (12,2 %), Meningokokken (9,6 %) und Influenza (3,8 %) (Abb. 8).

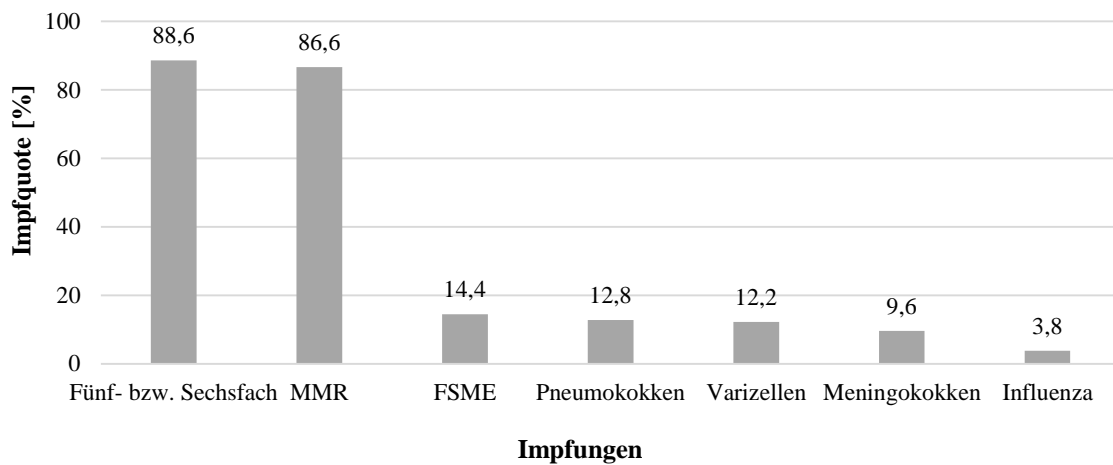


Abb. 8: Impfquoten [%] für die BABYDIÄT- und BABYDIAB-Studie innerhalb der ersten drei Jahre.

Fünf- bzw. Sechsfach: Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b, Poliomyelitis, Hepatitis B (bei Sechsfachimpfung), MMR: Masern, Mumps, Röteln.

Das mediane Alter der ersten Impfung insgesamt, der Fünf- bzw. Sechsfachimpfung und der Tetanusimpfung lag bei 0,29 Jahren. Das mediane Alter der ersten Impfung gegen Masern, Mumps, Röteln lag bei 1,31 Jahren, gegen Pneumokokken bei 1,02 Jahren, gegen Meningokokken bei 5,48 Jahren, gegen Influenza bei 4,67 Jahren und gegen FSME bei 1,45 Jahren (Tab. 7).

Tab. 7: Alter bei der insgesamt ersten Impfung sowie das Alter der jeweils ersten Impfung der verschiedenen Impfstoffe bzw. Impfstoffkombinationen.

<i>Impfung</i>	<i>n</i>	<i>Median [Jahre]</i>	<i>Minimum [Jahre]</i>	<i>Maximum [Jahre]</i>	<i>25. Perzentile [Jahre]</i>	<i>75. Perzentile [Jahre]</i>
1. Impfung (insg.)	2007	0,29	0,00	13,45	0,24	0,33
Fünf-/Sechsfach ¹	1778	0,29	0,12	12,50	0,25	0,34
Tetanus	1928	0,29	0,11	13,45	0,25	0,34
Pneumokokken	257	1,02	0,15	12,09	0,29	1,82
Meningokokken	193	5,48	0,13	15,62	2,03	9,98
MMR ²	1738	1,31	0,19	15,38	1,15	1,61
Influenza	76	4,67	0,19	14,80	2,78	7,82
Varizellen	245	1,45	0,10	14,38	1,07	3,31
BCG ³	265	0,02	0,00	11,67	0,01	0,08
FSME ⁴	289	4,27	0,59	14,03	2,66	7,65

¹ Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b, Poliomyelitis, bei Sechsfach zus. Hepatitis B,

² Masern, Mumps, Röteln, ³Bacillus Calmette-Guérin (Tuberkulose), ⁴Frühsommer-Meningoenzephalitis

4.1.2 Zusammenhang zwischen Beginn der Immunisierung und Inselautoimmunität

In Bezug auf den Beginn der Immunisierung und die Entstehung von Inselautoimmunität zeigte sich, dass ein früherer Beginn der Impfung gegen FSME das Risiko einer Entstehung von Autoantikörpern erhöht. Nach Adjustierung für Geschlecht, Geburtsmodus, Jahreszeit bei Geburt und HLA-Risiko-Genotyp war das Risiko der Entstehung von Inselautoimmunität für die FSME-Impfung für einen drei Monate früheren Impfbeginn um 9 % erhöht (adj. HR: 1,09 und 95 %-KI: 1,04 - 1,14; $p_{\text{adjustiert}} \leq 0,0001$; Tab. 8). Dem Modell zufolge hätte also ein Kind, das mit drei Jahren gegen FSME geimpft wurde, ein um 9 % höheres Risiko für spätere Autoimmunität als ein Kind, das mit drei Jahren und drei Monaten geimpft wurde. Auch nach der Korrektur für multiples Testen mithilfe der Bonferroni-Methode wurde dieser Unterschied als signifikant bewertet. Ein früherer Beginn der Impfung gegen Meningokokken war ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Autoantikörpern assoziiert. So war das Risiko der Entstehung von Inselautoimmunität für die Meningokokkenimpfung für einen drei Monate früheren Impfbeginn um 6 % erhöht (adj. HR: 1,06 und 95 %-KI: 1,02 - 1,10; $p_{\text{adjustiert}} = 0,005$; Tab. 8). Für die weiteren

Impfungen gab es keinen Zusammenhang zwischen dem Impfalter und der Entstehung von Inselautoimmunität (Tab. 8).

Tab. 8: Zusammenhang zwischen dem Alter bei der insgesamt ersten Impfung sowie der jeweils ersten Impfung der verschiedenen Impfstoffe bzw. Impfstoffkombinationen (jeweils pro drei Monate früherem Impfbeginn) und dem Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität innerhalb der BABYDIÄT- und BABYDIAB-Studie.

	<i>HR¹ [95 %-KI²]</i> <i>unadjustiert</i>	<i>p-Werte</i> <i>unadjustiert</i>	<i>HR¹ [95 %-KI²]</i> <i>adjustiert⁶</i>	<i>p-Werte</i> <i>adjustiert⁶</i>
1. Impfung (insgesamt)	1,15 [0,90-1,47]	0,268	1,11 [0,87-1,40]	0,400
Fünf-/Sechsfach ³	1,09 [0,93-1,29]	0,297	1,09 [0,92-1,29]	0,332
FSME⁴	1,08 [1,04-1,13]	<0,001	1,09 [1,04-1,14]	<0,001
Pneumokokken	1,04 [0,96-1,14]	0,334	1,07 [0,97-1,19]	0,197
Meningokokken	1,06 [1,02-1,11]	0,004	1,06 [1,02-1,10]	0,005
MMR ⁵	1,06 [0,99-1,13]	0,123	1,06 [0,98-1,14]	0,130
Influenza	1,07 [1,00-1,15]	0,064	1,07 [1,00-1,16]	0,059
Varizellen	1,24 [0,94-1,64]	0,127	1,22 [0,95-1,58]	0,126

¹ Hazard Ratio, ² 95 %-Konfidenzintervall, ³ Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b, Poliomyelitis, bei Sechsfach zus. Hepatitis B, ⁴ Frühsommer-Meningoenzephalitis, ⁵ Masern, Mumps, Röteln, ⁶ Adjustiert für Geschlecht, Geburtsmodus, Jahreszeit bei Geburt, HLA-Risiko-Genotyp

4.1.3 Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen in den ersten drei und sechs Monaten sowie im ersten Lebensjahr bzw. in den ersten beiden Lebensjahren und der Entstehung von Inselautoimmunität

Im Folgenden wurde die Anzahl der Impfungen in unterschiedlichen Zeiträumen bei Autoantikörper positiven und negativen Kindern untersucht.

Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen in den ersten drei und sechs Monaten und der Entstehung von Inselautoimmunität

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen in den ersten drei (Tab. 9) bzw. ersten sechs Lebensmonaten (Tab. 10) festgestellt werden. In Tab. 9 und Tab. 10 sind die Hazard Ratios zwischen der Anzahl der Impfungen insgesamt sowie zwischen der jeweils verschiedenen Impfstoffe bzw. Impfstoffkombinationen in den ersten drei bzw. ersten sechs Lebensmonaten und der Entwicklung von Inselautoimmunität angegeben, jeweils pro zusätzlicher Impfung.

Aufgrund niedriger Impfquoten ergaben sich insbesondere bei den Auswertungen zu den ersten drei Lebensmonaten z. T. sehr weite 95 %-Konfidenzintervalle. Keine Impfungen gab es in den ersten sechs Monaten gegen FSME, Masern, Mumps, Röteln, Influenza und Varizellen sowie in den ersten drei Monaten zusätzlich gegen Meningokokken.

Tab. 9: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen insgesamt sowie der jeweils verschiedenen Impfstoffe bzw. Impfstoffkombinationen (jeweils pro zusätzlicher Impfung) in den ersten drei Lebensmonaten und dem Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität innerhalb der BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studie.

	<i>HR¹ [95 %-KI²]</i> <i>unadjustiert</i>	<i>p-Werte</i> <i>unadjustiert</i>	<i>HR¹ [95 %-KI²]</i> <i>adjustiert⁶</i>	<i>p-Werte</i> <i>adjustiert⁶</i>
Impfungen (insgesamt)	1,04 [0,98-1,11]	0,166	1,03 [0,97-1,10]	0,311
Fünf-/Sechsfach ³	1,31 [0,93-1,83]	0,126	1,22 [0,86-1,73]	0,262
FSME ⁴	---	---	---	---
Pneumokokken	1,72 [0,81-3,64]	0,156	1,97 [0,92-4,20]	0,080
Meningokokken	---	---	---	---
MMR ⁵	---	---	---	---
Influenza	---	---	---	---
Varizellen	---	---	---	---

¹ Hazard Ratio, ² 95 %-Konfidenzintervall, ³ Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b, Poliomyelitis, bei Sechsfach zus. Hepatitis B, ⁴ Frühsommer-Meningoenzephalitis, ⁵ Masern, Mumps, Röteln, ⁶ Adjustiert für Geschlecht, Geburtsmodus, Jahreszeit bei Geburt, HLA-Risiko-Genotyp

Tab. 10: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen insgesamt sowie der jeweils verschiedenen Impfstoffe bzw. Impfstoffkombinationen (jeweils pro zusätzlicher Impfung) in den ersten sechs Lebensmonaten und dem Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität innerhalb der BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studie.

	<i>HR¹ [95 %-KI²]</i> <i>unadjustiert</i>	<i>p-Werte</i> <i>unadjustiert</i>	<i>HR¹ [95 %-KI²]</i> <i>adjustiert⁶</i>	<i>p-Werte</i> <i>adjustiert⁶</i>
Impfungen (insgesamt)	1,03 [1,00-1,06]	0,095	1,03 [0,99-1,06]	0,135
Fünf-/Sechsfach ³	1,13 [0,95-1,33]	0,160	1,12 [0,94-1,32]	0,198
FSME ⁴	---	---	---	---
Pneumokokken	1,13 [0,85-1,50]	0,393	1,19 [0,89-1,58]	0,234
Meningokokken	1,49 [0,63-3,56]	0,364	1,64 [0,69-3,89]	0,259
MMR ⁵	---	---	---	---
Influenza	---	---	---	---
Varizellen	---	---	---	---

¹ Hazard Ratio, ² 95 %-Konfidenzintervall, ³ Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b, Poliomyelitis, bei Sechsfach zus. Hepatitis B, ⁴ Frühsommer-Meningoenzephalitis, ⁵ Masern, Mumps, Röteln, ⁶ Adjustiert für Geschlecht, Geburtsmodus, Jahreszeit bei Geburt, HLA-Risiko-Genotyp (multiples Testen nicht berücksichtigt)

Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen im ersten Lebensjahr bzw. in den ersten beiden Lebensjahren und der Entstehung von Inselautoimmunität

Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen insgesamt sowie zwischen der Anzahl der jeweils verschiedenen Impfstoffe bzw. Impfstoffkombinationen im ersten Lebensjahr und der Entstehung von Inselautoimmunität (Tab. 11). In Tab. 11 sind die Hazard Ratios zwischen der Anzahl der Impfungen im ersten Lebensjahr und der Entwicklung von Inselautoimmunität angegeben, jeweils pro zusätzlicher Impfung. Für das erste Lebensjahr konnte aufgrund kleiner Fallzahlen keine Hazard Ratio für die Varizellenimpfung berechnet werden (Tab. 11).

Tab. 11: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen insgesamt sowie der jeweils verschiedenen Impfstoffe bzw. Impfstoffkombinationen (jeweils pro zusätzlicher Impfung) im ersten Lebensjahr und dem Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität innerhalb der BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studie.

	<i>HR¹ [95 %-KI²]</i> <i>unadjustiert</i>	<i>p-Werte</i> <i>unadjustiert</i>	<i>HR¹ [95 %-KI²]</i> <i>adjustiert⁶</i>	<i>p-Werte</i> <i>adjustiert⁶</i>
Impfungen (insgesamt)	0,99 [0,95-1,03]	0,674	0,99 [0,95-1,03]	0,471
Fünf-/Sechsfach ³	0,99 [0,83-1,18]	0,879	0,96 [0,81-1,15]	0,666
FSME ⁴	1,84 [0,86-3,94]	0,117	2,13 [0,99-4,57]	0,052
Pneumokokken	1,03 [0,79-1,34]	0,839	1,08 [0,82-1,40]	0,597
Meningokokken	1,33 [0,64-2,77]	0,439	1,44 [0,70-2,99]	0,322
MMR ⁵	0,60 [0,26-1,39]	0,236	0,56 [0,24-1,30]	0,181
Influenza	1,23 [0,46-3,24]	0,682	1,27 [0,47-3,42]	0,639
Varizellen	---	---	---	---

¹ Hazard Ratio, ² 95 %-Konfidenzintervall, ³ Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b, Poliomyelitis, bei Sechsfach zus. Hepatitis B, ⁴ Frühsommer-Meningoenzephalitis, ⁵ Masern, Mumps, Röteln, ⁶ Adjustiert für Geschlecht, Geburtsmodus, Jahreszeit bei Geburt, HLA-Risiko-Genotyp

Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen insgesamt, der Anzahl der Fünf-/Sechsfachimpfungen, der Pneumokokken- und Meningokokkenimpfungen, der Anzahl der MMR-Impfungen sowie der Anzahl der Influenza- und Varizellenimpfungen innerhalb der ersten beiden Lebensjahre und der Entstehung von Inselautoimmunität (Tab. 12). Jedoch waren Impfungen gegen FSME innerhalb der ersten beiden Lebensjahre mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität assoziiert (adj. HR: 1,44 und 95 %-KI: 1,07-1,95, $p_{\text{adjustiert}} = 0,017$; Tab. 12). Dem Modell zufolge hätte also ein Kind, das z. B. einmal gegen FSME in den ersten beiden Lebensjahren geimpft wurde, ein um 44 % höheres Risiko für spätere Autoimmunität als ein Kind, das in diesem Zeitraum nicht gegen FSME geimpft wurde. Nach Korrektur für multiples Testen mithilfe der Bonferroni-Methode wurde diese Assoziation jedoch nicht mehr als signifikant eingestuft. Für die weiteren Impfungen konnten nach Adjustierung für Geschlecht, Geburtsmodus, Jahreszeit bei Geburt und HLA-Risiko-Genotyp keine signifikanten Ergebnisse festgestellt werden (Tab. 12). In Tab. 12 sind die Hazard Ratios zwischen der Anzahl der Impfungen in den ersten beiden Lebensjahren und der Entwicklung von Inselautoimmunität angegeben, jeweils pro zusätzlicher Impfung.

Tab. 12: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen insgesamt sowie der jeweils verschiedenen Impfstoffe bzw. Impfstoffkombinationen (jeweils pro zusätzlicher Impfung) in den ersten beiden Lebensjahren und dem Risiko für die Entwicklung von Inselfautoimmunität innerhalb der BABYDIÄT- und BABYDIAB-Studie.

	<i>HR¹ [95 %-KI²]</i> <i>unadjustiert</i>	<i>p-Werte</i> <i>unadjustiert</i>	<i>HR¹ [95 %-KI²]</i> <i>adjustiert⁶</i>	<i>p-Werte</i> <i>adjustiert⁶</i>
Impfungen (insgesamt)	1,00 [0,97-1,03]	0,864	0,99 [0,96-1,03]	0,740
Fünf-/Sechsfach ³	0,94 [0,81-1,10]	0,468	0,92 [0,79-1,08]	0,332
FSME⁴	1,41 [1,05-1,91]	0,024	1,44 [1,07-1,95]	0,017
Pneumokokken	1,07 [0,86-1,33]	0,530	1,09 [0,88-1,36]	0,424
Meningokokken	1,14 [0,62-2,09]	0,682	1,17 [0,63-2,17]	0,617
MMR ⁵	1,00 [0,71-1,42]	0,996	1,00 [0,70-1,43]	0,998
Influenza	1,18 [0,67-2,07]	0,565	1,12 [0,62-2,02]	0,697
Varizellen	0,86 [0,44-1,67]	0,653	0,79 [0,40-1,56]	0,497

¹ Hazard Ratio, ² 95 %-Konfidenzintervall, ³ Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b, Poliomyelitis, bei Sechsfach zus. Hepatitis B, ⁴ Frühsommer-Meningoenzephalitis, ⁵ Masern, Mumps, Röteln, ⁶ Adjustiert für Geschlecht, Geburtsmodus, Jahreszeit bei Geburt, HLA-Risiko-Genotyp

4.2 BABYDIAB-Studie

Zum expliziten Vergleich der Impfraten und ggf. Bestätigung der in Abschnitt 4.1 erhaltenen Ergebnisse wurden die BABYDIAB- und die BABYDIÄT-Studie noch einmal separat mit einem Fall-Kontroll-Design untersucht. Im Fall der BABYDIAB-Studie bestand diese aus 47 Autoantikörper positiven und 94 Autoantikörper negativen Kindern (vgl. Kapitel 3.4.2).

4.2.1 Impfverhalten der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie

Für die folgenden Analysen wurden nur Impfungen gewertet, die vor dem erstmaligen Auftreten von Autoantikörpern bzw. bei den Kontrollkindern vor dem entsprechenden Zeitpunkt (Serokonversionszeitpunkt) verabreicht wurden.

Abb. 9 zeigt die Impfquoten (in %) in diesem Zeitraum. Über 95 % der Kinder wurden im Untersuchungszeitraum gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis und Haemophilus influenzae Typ b (Fünffachimpfung) geimpft. Etwas seltener wurde die Impfung gegen Hepatitis B, sowie Impfungen gegen Masern, Mumps und Röteln verabreicht (59 % bis 71 %). Die seit 1998 nicht mehr empfohlene BCG-Impfung, eine Impfung gegen Tuberkulose konnte bei 34 Kindern, eine Impfung gegen FSME bei 18 Kindern im Untersuchungszeitraum nachgewiesen werden. Die Impfquoten für die Impfungen gegen

Influenza sowie für die seit 2006 zu den Standardimpfungen gehörenden Impfungen gegen Meningokokken und Pneumokokken, für die seit 2004 im Standardimpfprogramm aufgeführte Varizellen-Impfung und für die Impfung gegen Hepatitis A lagen unter 10 % und wurden daher bei der Analyse nicht berücksichtigt.

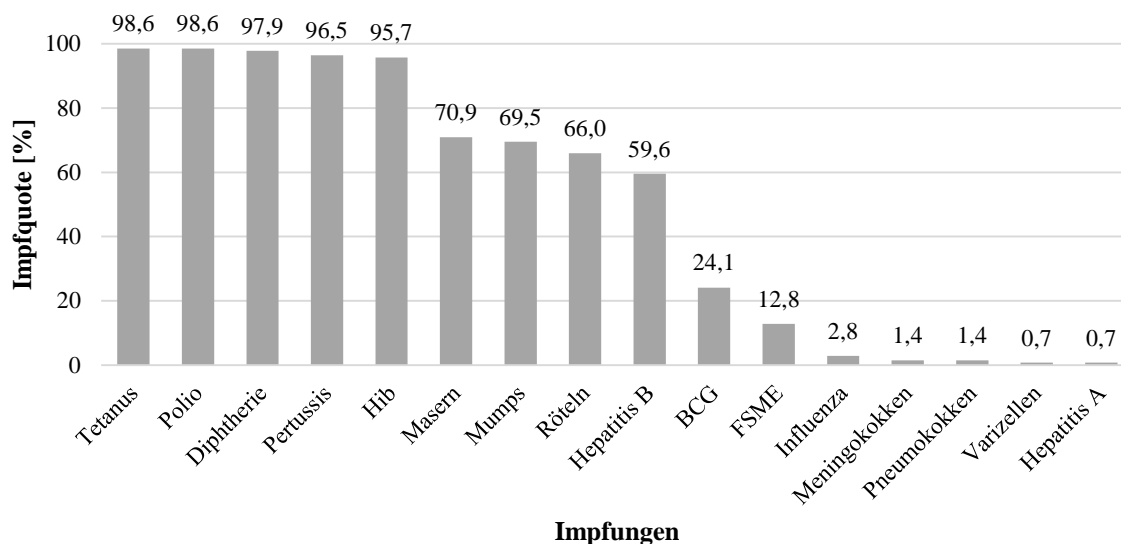


Abb. 9: Impfquoten [%] der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie.

Hib: Haemophilus influenzae Typ b, BCG: Bacillus Calmette-Guérin (Tuberkulose), FSME: Frühsommer-Meningoenzephalitis

4.2.2 Beginn der Immunisierung bei Autoantikörper positiven und negativen Kindern der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie

In der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie konnte keine Assoziation zwischen dem Alter bei Beginn der Immunisierung und dem Auftreten von Autoantikörpern beobachtet werden. Der Impfbeginn bei beiden Gruppen lag durchschnittlich bei 0,28 Jahren (3,4 Monaten) (Tab. 13).

Tab. 13: Vergleich des Alters bei der insgesamt ersten Impfung sowie der jeweils ersten Impfung der verschiedenen Impfstoffe und Impfstoffkombinationen zwischen Autoantikörper negativen und positiven Kindern innerhalb der Fall-Kontroll-Population der BABYDIAB-Studie.

<i>Impfstoff bzw. Impfstoffkombination</i>	<i>Autoantikörper negativ</i>		<i>Autoantikörper positiv</i>		<i>p-Wert</i>
	<i>Median [Jahre] (IQR²)</i>	<i>n¹</i>	<i>Median [Jahre] (IQR²)</i>	<i>n¹</i>	
1. Impfung (insgesamt)	0,28 (0,15-0,32)	92	0,28 (0,19-0,33)	47	0,845
Fünffach ³	0,31 (0,27-0,39)	75	0,30 (0,26-0,37)	44	0,532
Sechsfach ⁴	0,30 (0,25-0,38)	21	0,32 (0,28-0,53)	12	0,331
Masern	1,35 (1,26-1,62)	68	1,38 (1,28-1,92)	32	0,387
Mumps	1,34 (1,26-1,59)	67	1,40 (1,28-1,92)	31	0,212
Röteln	1,35 (1,26-1,59)	64	1,40 (1,29-2,01)	29	0,241
BCG ⁵	0,02 (0,01-0,10)	24	0,01 (0,01-0,03)	10	0,279
FSME ⁶	3,36 (1,93-5,33)	12	2,96 (1,24-4,68)	6	0,815

¹Anzahl der Kinder, die die jeweilige Impfung vor dem Serokonversionszeitpunkt erhalten haben, ²Interquartilsabstand, ³Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b, Poliomyelitis, ⁴Fünffach plus zus. Hepatitis B, ⁵Bacillus Calmette-Guérin (Tuberkulose), ⁶Frühsommer-Meningoenzephalitis

4.2.3 Zusammenhang zwischen Anzahl der Impfungen und Inselautoimmunität innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie

Im Folgenden wurde die Anzahl der Impfungen in unterschiedlichen Zeiträumen bei Autoantikörper positiven und negativen Kindern innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie untersucht.

4.2.3.1 Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen von Geburt bis zum Serokonversionszeitpunkt bei den Autoantikörper positiven Kindern sowie im entsprechenden Zeitraum bei den Autoantikörper negativen Kindern und der Entstehung von Inselautoimmunität innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie

In Bezug auf die Anzahl aller Impfungen im kompletten Zeitraum von Geburt bis zum erstmaligen Auftreten von Autoantikörpern konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Autoantikörper positiven und den Autoantikörper negativen Kindern festgestellt werden (21,28 vs. 21,46 Impfungen, $p = 0,428$). Auch bezüglich der Anzahl der einzelnen Impfungen und des Auftretens von Autoantikörpern konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden (Abb. 10).

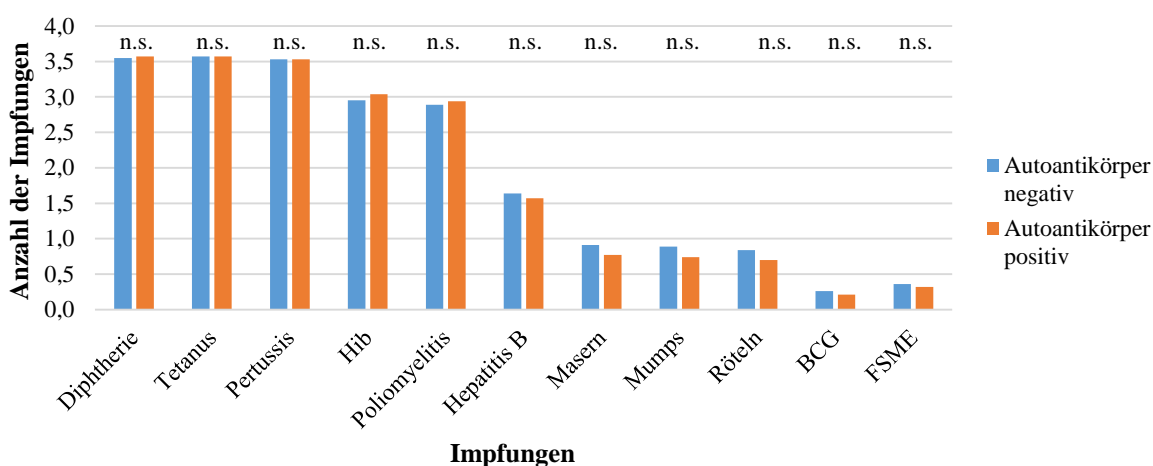


Abb. 10: Anzahl der jeweils untersuchten Impfungen von Geburt bis zum Serokonversionszeitpunkt bei den Autoantikörper positiven Kindern (orange) sowie im entsprechenden Zeitraum bei den gematchten Autoantikörper negativen Kindern (blau) innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie.

n.s.: p-Werte nicht signifikant, Hib: Haemophilus influenzae Typ b, BCG: Bacillus Calmette-Guérin (Tuberkulose), FSME: Frühsommer-Meningoenzephalitis

4.2.3.2 Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen innerhalb der letzten sechs bzw. drei Monate vor Serokonversion und der Entstehung von Inselautoimmunität innerhalb der Fall-Kontroll-Studie der BABYDIAB-Studie

Im Folgenden wurde untersucht, ob es in den letzten Monaten vor dem Auftreten von Autoantikörpern Unterschiede im Impfverhalten zwischen den beiden Gruppen gab.

Hierzu wurden wiederum die Impfungen in den letzten sechs bzw. den letzten drei Monaten vor dem Serokonversionszeitpunkt ausgewertet.

Die Autoantikörper positiven Kinder wurden innerhalb der letzten sechs bzw. drei Monate vor dem Auftreten von Autoantikörpern tendenziell seltener geimpft als die Kontrollgruppe im selben Zeitraum (2,47 vs. 2,71 Impfungen, $p = 0,548$ bzw. 0,72 vs. 0,96 Impfungen, $p = 0,525$). Signifikant seltener wurden die Autoantikörper positiven Kinder in den letzten drei Monaten vor Serokonversion gegen Diphtherie, Tetanus und Poliomyelitis (je 0,04 vs. 0,16 Impfungen, $p = 0,045$), sowie gegen Pertussis (0,04 vs. 0,17 Impfungen, $p = 0,045$) geimpft (Abb. 11). Unter Berücksichtigung der Bonferroni-Methode zur Adjustierung für Multiples Testen konnte kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen in den letzten drei Monaten vor Serokonversion und der Entwicklung von Autoantikörpern nachgewiesen werden. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede konnten für den Zeitraum von sechs Monaten vor dem Serokonversionszeitpunkt festgestellt werden, wenn die Impfungen getrennt voneinander betrachtet wurden, wobei auch hier die Autoantikörper positiven Kinder, mit Ausnahme von Impfungen gegen Masern, Mumps und Röteln, tendenziell seltener geimpft wurden (Abb. 12).

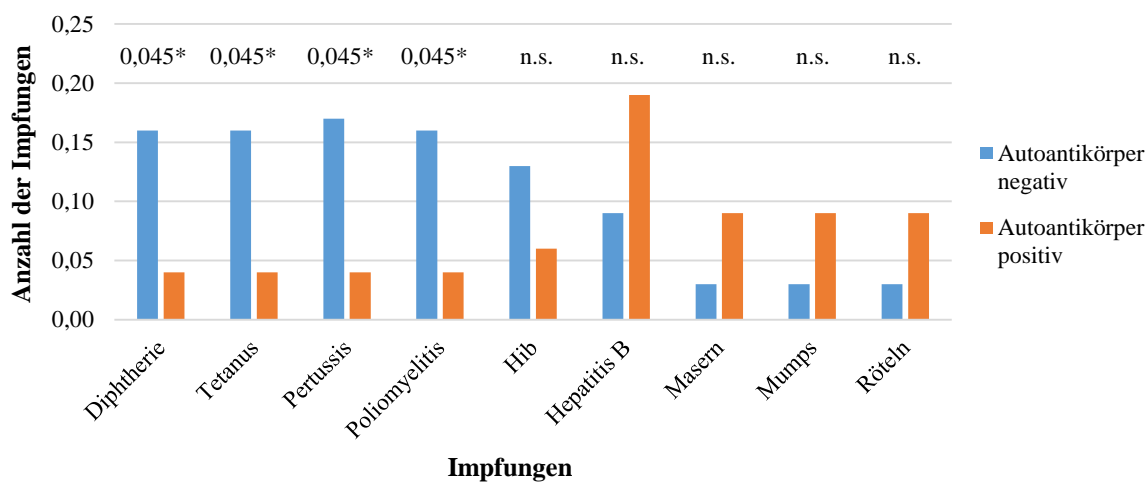


Abb. 11: Anzahl der jeweils untersuchten Impfungen in den letzten drei Monaten vor dem Serokonversionszeitpunkt bei den Autoantikörper positiven Kindern (orange) sowie im entsprechenden Zeitraum bei den gematchten Autoantikörper negativen Kindern (blau) innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie.

* $p < 0,05$, n. s.: p-Werte nicht signifikant, Hib: Haemophilus influenzae Typ b

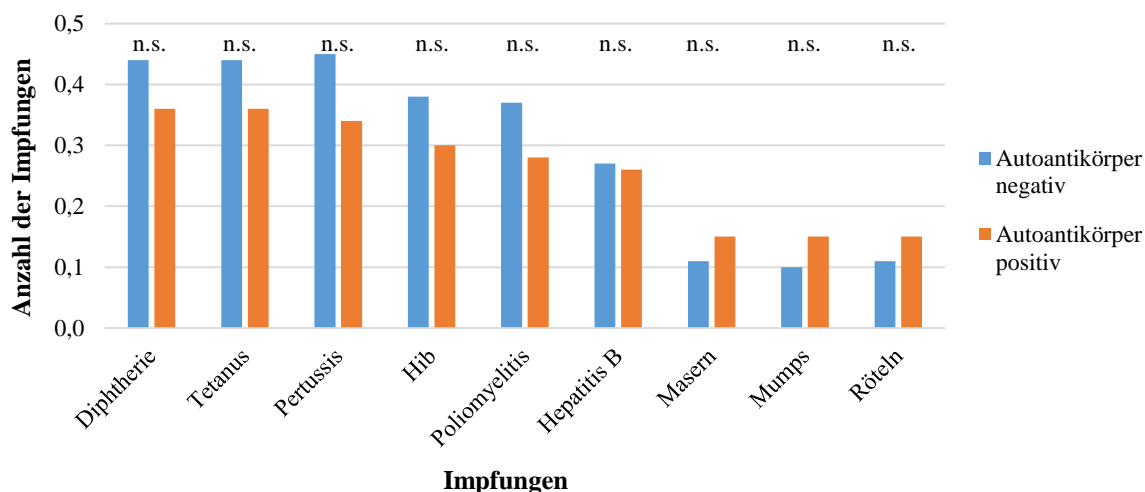


Abb. 12: Anzahl der jeweils untersuchten Impfungen in den letzten sechs Monaten vor dem Serokonversionszeitpunkt bei den Autoantikörper positiven Kindern (orange) sowie im entsprechenden Zeitraum bei den gematchten Autoantikörper negativen Kindern (blau) innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIAB-Studie.

n. s.: p-Werte nicht signifikant, Hib: Haemophilus influenzae Typ b

4.3 BABYDIÄT-Studie

4.3.1 Impfverhalten innerhalb der BABYDIÄT-Studie

Informationen über stattgefundene Impfungen konnten bei 141 der 150 an der BABYDIÄT-Studie teilnehmenden Kinder gesammelt werden (94 %).

Jedes der 141 Kinder wurde mindestens einmal gegen Tetanus geimpft (100 %). Außerdem erhielten fast alle Kinder Impfungen gegen Poliomyelitis ($n = 139$; 98,6 %), gegen Diphtherie ($n = 138$; 97,9 %), sowie gegen Pertussis und Haemophilus influenzae Typ b ($n = 137$; 97,2 %). Etwas seltener wurde gegen Hepatitis B geimpft ($n = 129$; 91,5 %). 132 Kinder wurden ferner gegen Masern, Mumps und Röteln geimpft (93,6 %). Die ebenfalls von der STIKO seit 2004 empfohlene Impfung gegen Varizellen konnte bei etwa der Hälfte der Kinder nachgewiesen werden ($n = 73$; 51,8 %). Geringere Impfquoten gab es außerdem für die seit 2006 im Impfkalender des Robert Koch-Instituts stehenden Meningokokken- ($n = 94$; 66,7 %) und Pneumokokken-Impfungen ($n = 60$; 42,6 %) (Abb. 13).

Neben den Standardimpfungen erhielten einige Kinder auch verschiedene Indikationsimpfungen (Abb. 14). So wurden 52 Kinder gegen FSME (Frühsommer-Meningoenzephalitis) geimpft (36,9 %). Grippeimpfungen (Influenza) fanden bei

30 Kindern (21,3 %) statt. Die Impfquoten für die Impfungen gegen Hepatitis A (n = 12; 8,5 %), Schweinegrippe (n = 5; 3,5 %), Typhus (n = 2; 1,4 %), Tollwut, Gelbfieber und Japanische Enzephalitis (je n = 1; 0,7 %) lagen unter 10 % und wurden daher bei der Analyse nicht einzeln berücksichtigt (Abb. 14).

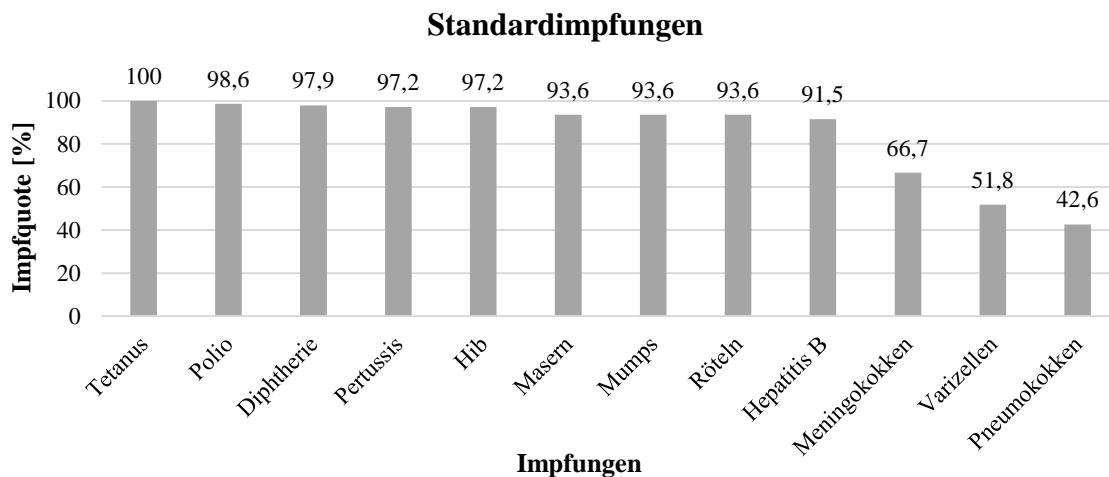


Abb. 13: Auswertung der Impfquoten [%] der Standardimpfungen innerhalb der BABYDIÄT-Studie (n = 141).

Hib: Haemophilus influenzae Typ b

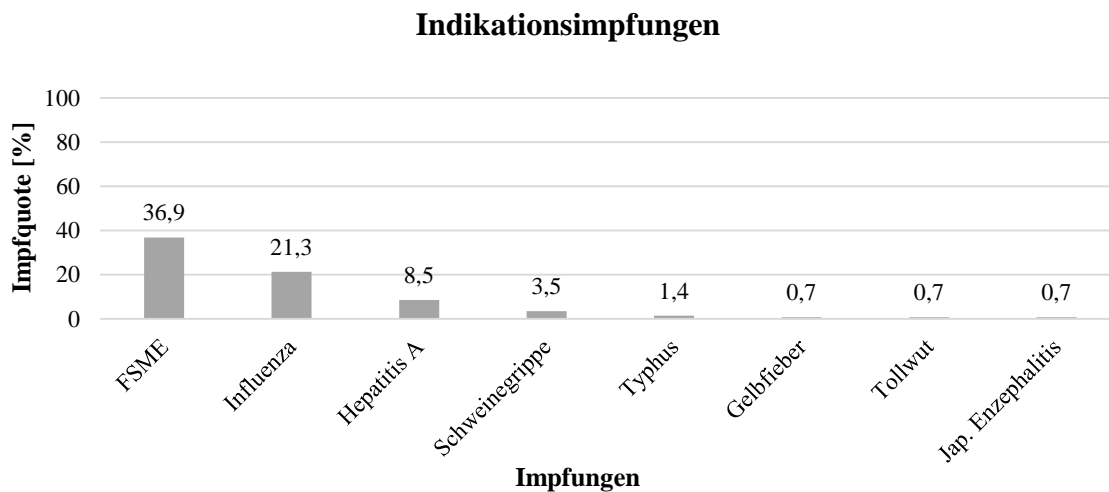


Abb. 14: Auswertung der Impfquoten [%] der Indikationsimpfungen innerhalb der BABYDIÄT-Studie (n = 141).

FSME: Frühsommer-Meningoenzephalitis

4.3.2 Fall-Kontroll-Studie zur BABYDIÄT-Kohorte

Auch aus der BABYDIÄT-Kohorte wurde eine Fall-Kontroll-Studie konzipiert, indem zu jedem zum Zeitpunkt der Untersuchung im Frühjahr 2012 Inselautoantikörper positiven

Kind zwei Kontrollkinder mit vergleichbarem Geburtsdatum (\pm 4 Monate) ausgewählt wurden (vgl. Kapitel 3.4.2). Die gematchte Kohorte bestand demnach aus 78 Kindern, wovon 26 mindestens einen persistierenden Autoantikörper entwickelten. Anhand dieser Fall-Kontroll-Studie sollen im Folgenden das Alter bei Impfbeginn sowie die Anzahl der Impfungen in Bezug auf Inselautoimmunität analysiert und so das Geburtsdatum als möglicher Confounder ausgeschlossen werden. Somit kann ein möglicherweise verändertes Impfverhalten nach Auftreten von Inselautoimmunität die Ergebnisse nicht verfälschen.

4.3.3 Beginn der Immunisierung bei Autoantikörper positiven und negativen Kindern innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIÄT-Studie

Im Hinblick auf das Alter der Kinder bei den ersten Impfungen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Autoantikörper positiven und negativen Kindern festgestellt werden. Auch hier wurden nur Impfungen betrachtet, die vor dem Serokonversionszeitpunkt verabreicht wurden. Tendenziell wurden die Kinder, die später Autoantikörper entwickelten, früher geimpft, mit Ausnahme der Impfungen gegen Meningokokken und Varizellen (Tab. 14).

Tab. 14: Vergleich des Alters bei der insgesamt ersten Impfung sowie der jeweils ersten Impfung der verschiedenen Impfstoffe bzw. Impfstoffkombinationen zwischen Autoantikörper negativen und positiven Kindern innerhalb der Fall-Kontroll-Population der BABYDIÄT-Studie.

<i>Impfstoff bzw. Impfstoffkombination</i>	<i>Autoantikörper negativ</i>		<i>Autoantikörper positiv</i>		<i>p-Wert</i>
	<i>Median [Jahre] (IQR²)</i>	<i>n¹</i>	<i>Median [Jahre] (IQR²)</i>	<i>n¹</i>	
1. Impfung (insgesamt)	0,27 (0,22-0,32)	51	0,26 (0,19-0,30)	25	0,325
Fünffach ³	0,27 (0,22-0,32)	51	0,26 (0,19-0,30)	23	0,097
Sechsfach ⁴	0,27 (0,22-0,32)	47	0,25 (0,19-0,29)	21	0,094
Pneumokokken	0,36 (0,25-1,24)	19	0,33 (0,20-0,54)	8	0,193
Meningokokken	2,18 (1,36-3,42)	12	3,12 (2,17-4,53)	4	0,332
MMR ⁵	1,15 (1,04-1,32)	35	1,13 (1,07-1,43)	16	0,707
Varizellen	1,00 (0,96-1,10)	14	1,20 (1,09-2,52)	3	0,089
FSME ⁶	2,31 (1,92-3,50)	10	2,26 (2,00-2,52)	2	0,915
Influenza	3,93 (2,15-4,29)	5	2,94 (2,39-3,50)	2	0,847

¹Anzahl der Kinder, die die jeweilige Impfung vor dem Serokonversionszeitpunkt erhalten haben,

²Interquartilsabstand, ³Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b, Poliomyelitis, ⁴Fünffach plus zus. Hepatitis B, ⁵Masern, Mumps, Röteln, ⁶Frühsommer-Meningoenzephalitis

4.3.4 Anzahl der Impfungen bei Autoantikörper positiven und negativen Kindern innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIÄT-Studie

Im Folgenden wurde die Anzahl der Impfungen in unterschiedlichen Zeiträumen bei Autoantikörper positiven und negativen Kindern innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIÄT-Studie untersucht.

4.3.4.1 Anzahl der Impfungen von Geburt bis zum Serokonversionszeitpunkt bei den Autoantikörper positiven Kindern sowie bei den Autoantikörper negativen Kindern im gleichen Zeitraum im Rahmen der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIÄT-Studie

In Bezug auf die Anzahl der Impfungen im kompletten Beobachtungszeitraum von Geburt bis zum erstmaligen Auftreten von Autoantikörpern bzw. bei den Kontrollkindern im entsprechenden Zeitraum und der Entwicklung von Inselautoimmunität konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Tendenziell wurden die Autoantikörper positiven Kinder in diesem Zeitraum seltener geimpft (23,8 vs. 26,8 Impfungen, $p = 0,282$). Auch im Hinblick auf die einzelnen Impfungen in diesem Zeitraum und der Entstehung von Inselautoimmunität konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Autoantikörper positiven und negativen Kinder aufgezeigt werden (Abb. 15).

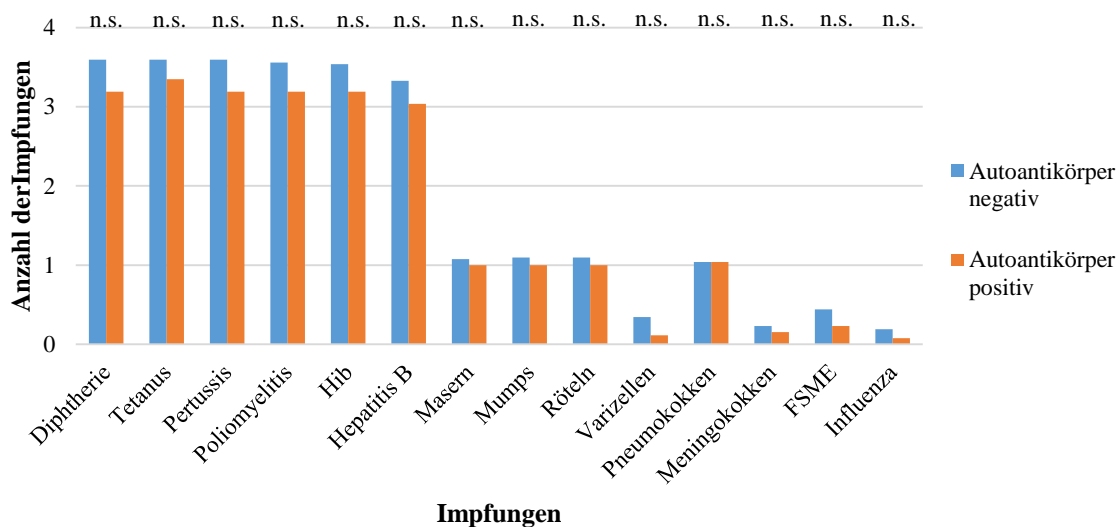


Abb. 15: Anzahl der jeweils untersuchten Impfstoffe von Geburt bis zum Serokonversionszeitpunkt bei den Autoantikörper positiven Kindern (orange) sowie im entsprechenden Zeitraum bei den gematchten Autoantikörper negativen Kindern (blau) innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIÄT-Studie.

n. s.: nicht signifikant, Hib: Haemophilus influenzae Typ b, FSME: Frühsommer-Meningoenzephalitis

4.3.4.2 Anzahl der Impfungen innerhalb der letzten sechs bzw. drei Monate vor Serokonversion innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIÄT-Studie

Im Folgenden wurde untersucht, ob in den letzten Monaten vor dem Auftreten von Autoantikörpern Unterschiede im Impfverhalten zwischen den Autoantikörper positiven und

negativen Kindern bestanden. Hierzu wurden die letzten sechs bzw. die letzten drei Monate vor dem Serokonversionszeitpunkt betrachtet.

Die Autoantikörper positiven Kinder wurden innerhalb der letzten sechs bzw. drei Monate vor dem Auftreten von Autoantikörpern tendenziell seltener geimpft als die Kontrollgruppe im selben Zeitraum (3,77 vs. 5,10 Impfungen, $p = 0,243$ bzw. 0,85 vs. 2,08 Impfungen, $p = 0,088$). Signifikant seltener wurden sie in den letzten drei Monaten vor Serokonversion gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis (0,08 vs. 0,29 Impfungen, $p = 0,030$), sowie gegen Haemophilus influenzae Typ b (0,08 vs. 0,27 Impfungen, $p = 0,042$) geimpft (Abb. 16). Unter Berücksichtigung der Bonferroni-Methode zur Adjustierung für Multiples Testen konnte kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen in den letzten drei Monaten vor Serokonversion und der Entwicklung von Autoantikörpern nachgewiesen werden. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede konnten im Zeitraum von sechs Monaten vor dem Serokonversionszeitpunkt festgestellt werden, wobei auch hier die Autoantikörper positiven Kinder, mit Ausnahme von Impfungen gegen Pneumokokken und Meningokokken, seltener geimpft wurden (Abb. 17).

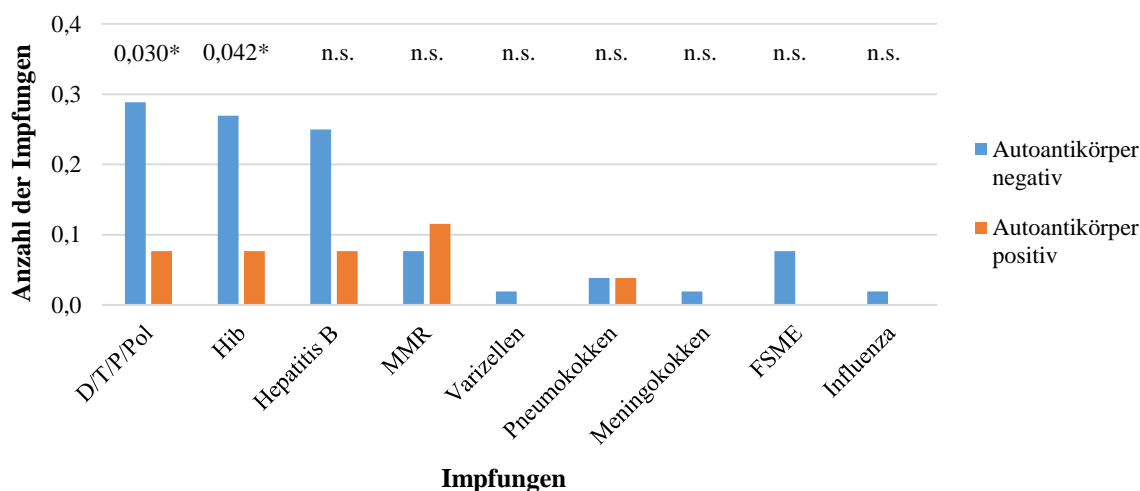


Abb. 16: Durchschnittliche Anzahl der jeweils untersuchten Impfungen bzw. Impfstoffkombinationen in den letzten drei Monaten vor dem Serokonversionszeitpunkt bei den Autoantikörper positiven Kindern (orange) sowie im entsprechenden Zeitraum bei den gematchten Autoantikörper negativen Kindern (blau) innerhalb der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIÄT-Studie.

* $p < 0,05$, n.s.: p-Wert nicht signifikant, D/T/P/Pol: Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Hib: Haemophilus influenzae Typ b, MMR: Masern, Mumps, Röteln, FSME: Frühsommer-Meningoenzephalitis

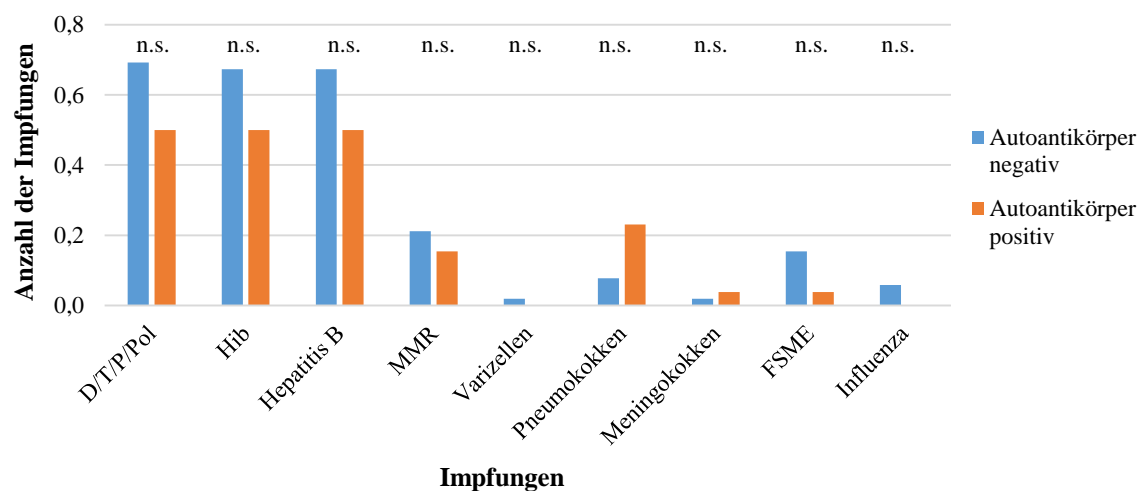


Abb. 17: Anzahl der jeweils untersuchten Impfungen bzw. Impfkombinationen in den letzten sechs Monaten vor dem Serokonversionszeitpunkt bei den Autoantikörper positiven Kindern (orange) sowie im entsprechenden Zeitraum bei den gematchten Autoantikörper negativen Kindern (blau) der Fall-Kontroll-Kohorte der BABYDIÄT-Studie.

n.s.: p-Wert nicht signifikant

D/T/P/Pol: Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Hib: Haemophilus influenzae Typ b, MMR: Masern, Mumps, Röteln, FSME: Frühsommer-Meningoenzephalitis

5 Diskussion

Der Typ 1 Diabetes gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen (Stanescu DE et al. 2012). Die Ursachen für die Entstehung von Inselautoimmunität und die Progression zum Typ 1 Diabetes sind noch nicht geklärt. Neben genetischen Faktoren spielen auch Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle in der Pathogenese dieser Erkrankung (Frederiksen B et al. 2013, Borrás V et al. 2011, Yeung WC et al. 2011, Wahlberg J et al. 2003). Da die Inselautoimmunität bereits sehr früh im Leben mit einem Inzidenzgipfel zwischen dem neunten Lebensmonat und dem zweiten Lebensjahr eintritt, werden vor allem Umwelteinflüsse in der frühen Kindheit oder der Schwangerschaft als mögliche Risikofaktoren diskutiert (Ziegler AG et al. 2012).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Impfverhalten in der Kindheit und dem Auftreten von Inselautoimmunität zu untersuchen.

5.1 Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Immunisierung

Bei der Gesamtanalyse aller teilnehmenden Kinder der BABYDIÄT- und BABYDIAB-Studie bei denen Informationen über das Impfverhalten vorlagen, zeigte sich, dass ein früherer Beginn der Impfung gegen FSME das Risiko einer Entstehung von Autoantikörpern erhöht. Dieser Zusammenhang konnte auch nach einer Korrektur für multiples Testen mithilfe der Bonferroni-Methode gezeigt werden. Auch konnte festgestellt werden, dass eine frühe Impfung gegen Meningokokken mit einem erhöhten Risiko für Inselautoimmunität assoziiert ist. In den Fall-Kontroll-Studien zur BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studie wurde kein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Immunisierung und der Entstehung von Inselautoimmunität festgestellt.

Insgesamt scheint ein früher Impfbeginn bei verschiedenen Impfungen mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität assoziiert zu sein. So könnte ein bewusstes Herausögern mancher Impfungen eine mögliche Präventionsstrategie bei Kindern mit erhöhtem Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes sein. Dies muss selbstverständlich mit dem dann erhöhten potentiellen Infektionsrisiko abgewogen werden. Für die Fünf-/bzw. Sechsfachimpfung scheint das Infektionsrisiko auf

den ersten Blick zu hoch zu sein, aber gerade bei der Impfung gegen FSME, die ja nicht zu den Standardimpfungen gehört, könnte das bewusste Herauszögern eine adäquate Präventionsstrategie sein. Doch auch wenn wir in dieser Arbeit einen signifikanten Zusammenhang zwischen der FSME-Impfung und dem Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität fanden, ist es unwahrscheinlich, dass die weltweit steigende Inzidenz an Typ 1 Diabetes, an der gestiegenen FSME-Impfrate liegt, da die Impfung nur Personen, die in Risikogebieten leben oder dorthin verreisen, empfohlen wird. Und selbst in diesen Gebieten sind die Impfquoten noch relativ niedrig (Zavadská D et al. 2013).

In früheren Studien wurden bezüglich des Zeitpunkts der Immunisierung und der Entstehung von Inselautoimmunität bzw. eines manifesten Typ 1 Diabetes unterschiedliche Ergebnisse erzielt. In zahlreichen großen Studien konnte kein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Impfungen und der Entstehung von Inselautoimmunität bzw. Typ 1 Diabetes nachgewiesen werden (Graves PM et al. 1999, Karvonen M et al. 1999, Hummel M et al. 2000). In der DAISY-Studie, einer ebenfalls prospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden 317 Kinder mit erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes auf Inselautoimmunität untersucht, wobei kein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Impfungen und der Entstehung von Inselautoimmunität festgestellt werden konnte (Graves PM et al. 1999). In einer früheren Auswertung der BABYDIAB-Studie konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Impfungen in der Kindheit und der Entstehung von Inselautoimmunität festgestellt werden (Hummel M et al. 2000). Zu diesem Zeitpunkt konnten lediglich bei 31 Kindern persistierende Autoantikörper nachgewiesen werden, wohingegen bei der aktuellen Auswertung nach deutlich längerem Follow-up allein unter den Kindern mit HLA-Risikoprofil bereits bei 47 Kindern persistierende Autoantikörper in die Analyse eingingen. Bis 1998 wurde die BCG-Impfung, eine Impfung gegen Tuberkulose für Kinder, die oder deren Eltern aus Regionen mit hoher Tuberkuloseprävalenz kommen, empfohlen. In einer früheren Auswertung der BABYDIAB-Studie wurden 206 Kinder mit nachgewiesener BCG-Impfung innerhalb der ersten drei Lebensmonate (mittleres Impfalter fünf Tage) auf die Entstehung von Autoantikörpern und die Progression zum Typ 1 Diabetes untersucht. Hier gab es keinen Zusammenhang zwischen einer BCG-Impfung und dem Auftreten von Inselautoimmunität, allerdings war die Progression zum manifesten Typ 1 Diabetes bei BCG-geimpften Autoantikörper-positiven Kindern deutlich schneller (Huppmann M et al. 2005). In einer großen finnischen prospektiven Studie wurden die Auswirkungen einer Hib-Impfung auf die Entstehung von Typ 1 Diabetes untersucht, indem

drei Geburtskohorten nachuntersucht wurden (Karvonen M et al. 1999). Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Arbeit wurde in dieser Studie nicht die Entstehung von Inselautoimmunität betrachtet, sondern der manifeste Typ 1 Diabetes als Outcome gewählt. Außerdem wurden in dieser Studie alle Kinder, die in bestimmten Zeiträumen geboren wurden, untersucht, wohingegen bei der vorliegenden Arbeit Kinder mit Risikoprofil in Bezug auf Impfungen und das Risiko der Entstehung von Inselautoimmunität analysiert wurden. Der Zeitpunkt der Hib-Impfung spielte dabei in der finnischen prospektiven Studie keine Rolle bei der Typ 1 Diabetesentstehung (Karvonen M et al. 1999). Im Vergleich dazu konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass der Zeitpunkt der Immunisierung das Typ 1 Diabetesrisiko beeinflussen kann. So zeigte eine Tiermodellstudie an NOD (nonobese diabetic) Mäusen und BB (biobreeding) Ratten, dass ein Impfbeginn vor der zweiten Lebenswoche das Risiko, an Typ 1 Diabetes zu erkranken, erniedrigt, während ein Beginn der Pertussis-Impfung in der achten Lebenswoche mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden ist (Classen JB 1996). Dabei ist es allerdings schwierig, die Ergebnisse auf den Menschen zu übertragen, da das Lebensalter von Tieren und Menschen nicht direkt vergleichbar ist. Eine Impfung bei Mäusen oder Ratten in der zweiten Lebenswoche kann beispielsweise nicht direkt mit einer Impfung bei Kindern in der zweiten Lebenswoche verglichen werden, da die Entwicklungsstadien ganz anders verlaufen. Impfungen wenige Tage nach Geburt gehören nicht mehr zu den Empfehlungen der STIKO, sodass in dieser Arbeit kurze Zeiträume von Tagen bis wenigen Wochen nach Geburt nicht betrachtet wurden.

Da sich die meisten Studienteilnehmer an die Impfempfehlungen der STIKO hielten, welche den Beginn der Immunisierungen (Fünf- / Sechsfachimpfung und Pneumokokken) im Alter von zwei bis drei Monaten vorsieht, konnten keine großen Unterschiede im Alter der Kinder bei Impfbeginn beobachtet werden, was möglicherweise deutlichere Ergebnisse verhinderte.

5.2 Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität in Abhängigkeit von der Anzahl der Impfungen

In der vorliegenden Arbeit wurde die Anzahl der Impfungen in unterschiedlichen Zeiträumen in Bezug auf die Entstehung von Autoantikörpern analysiert.

5.2.1 Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität in Abhängigkeit von der Anzahl der Impfungen von Geburt bis zum Serokonversionszeitpunkt

In Bezug auf die Anzahl der Impfungen im kompletten Zeitraum zwischen Geburt und Serokonversion konnten weder in der BABYDIAB- noch in der BABYDIÄT-Studie noch in der gemeinsamen Analyse beider Studien signifikante Unterschiede zwischen Autoantikörper positiven und Autoantikörper negativen Kindern im entsprechenden Zeitraum festgestellt werden.

In zahlreichen großen Studien konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Art und Anzahl der Impfungen und der Entstehung von Inselautoimmunität bzw. Typ 1 Diabetes festgestellt werden (vgl. Tab. 1, Karvonen M et al. 1999, Hummel M et al. 2000, Hviid A et al. 2004).

Eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie aus den USA, in die 252 Typ 1 Diabetespatienten und 768 nach Geschlecht, Geburtsdatum (+/- 7 Tage) und Zeitraum der Registrierung in einer Gesundheitsdatenbank gematchte Kontrollpersonen eingeschlossen wurden, untersuchte ebenfalls die Standardimpfungen der Kindheit, allerdings in Bezug auf das Risiko der Entwicklung eines klinisch manifesten Diabetes. Auch bei dieser Studie konnten im kompletten Untersuchungszeitraum, in diesem Fall bis zum Datum der Diagnosestellung, kein Zusammenhang zwischen Art und Anzahl der Impfungen und Typ 1 Diabetes gefunden werden. Im Gegensatz zu den in dieser Arbeit analysierten prospektiven Studien wurden hier bereits an Typ 1 Diabetes erkrankte Patienten retrospektiv untersucht (DeStefano F et al. 2001).

Andererseits waren in einigen Studien bestimmte Impfungen mit einem erhöhten Risiko für Inselautoimmunität bzw. Typ 1 Diabetes assoziiert. So konnte in der ABIS-Studie, einer schwedischen prospektiven Studie, ein Zusammenhang zwischen Impfungen gegen *Haemophilus influenzae* Typ b und der Entstehung von IA2- und GAD-Antikörpern sowie der Höhe der IA2-Antikörper nachgewiesen werden (Wahlberg J et al. 2003). Die Titer der einzelnen untersuchten Antikörper wurden in der vorliegenden Arbeit nicht analysiert, sodass keine Aussage darüber getroffen werden kann. In der ABIS-Studie wurde die Allgemeinbevölkerung untersucht, wohingegen in dieser Arbeit Kinder mit speziellem genetischen Risikoprofil für die Entwicklung eines Typ 1 Diabetes untersucht wurden, wodurch höhere Fallzahlen erzielt werden konnten. Im 7-Jahres-Follow-up einer finnischen Kohortenstudie, die ebenfalls die Allgemeinbevölkerung untersuchte, konnte eine Korrelation

zwischen der Anzahl der Hib-Impfungen und der Höhe der Typ 1 Diabetesinzidenz festgestellt werden (Classen JB, Classen DC 2002). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit anhand des Hochrisikokollektivs nicht bestätigt werden. In einer früheren Analyse der BABYDIAB-Studie konnte bei Kindern, die eine BCG-Impfung erhalten hatten, eine schnellere Progression zum Typ 1 Diabetes sowie ein niedrigeres Manifestationsalter beobachtet werden (Huppmann M et al. 2005). In der vorliegenden Arbeit wurden die Impfungen in Bezug auf die Entstehung von Inselautoimmunität untersucht, sodass direkte Vergleiche mit vorherigen Studien, welche die Entstehung eines manifesten Typ 1 Diabetes als Outcome festlegten, schwierig sind. Besser vergleichbar sind Studien, die ebenfalls die Entstehung von Inselautoimmunität als Outcome festlegten, wie eine schwedische Studie, die zeigte, dass Impfungen gegen Röteln mit einem erhöhten Risiko für Inselautoimmunität verbunden waren. So konnten in dieser Studie höhere ICA-Titer bei Kindern mit Röteln-Impfung bzw. -Infektion gemessen werden (Lindberg B et al. 1999).

Im Gegensatz dazu besaßen in anderen Studien einige Impfungen auch positive Effekte, die einer Entstehung von Inselautoimmunität bzw. Typ 1 Diabetes entgegenwirkten. So konnte in einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie ein protektiver Effekt für die Masern-Impfung (Blom L et al. 1991) und in einer US Militärkohortenstudie ein protektiver Effekt für die MMR (Masern, Mumps, Röteln)-, Gelbfieber- und Hepatitis-B-Impfung (Duderstadt SK et al. 2012) in Bezug auf das Typ 1 Diabetesrisiko festgestellt werden. In der letztgenannten Studie waren jedoch im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit Personen im Alter von 17 bis 35 Jahren eingeschlossen und es wurde ein retrospektives Studiendesign gewählt. Außerdem lag der Anteil an Frauen in dieser Kohorte bei unter 10 %. Übertragungen auf die Allgemeinbevölkerung könnten dadurch schwierig werden.

5.2.2 Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität in Abhängigkeit von der Anzahl der Impfungen in bestimmten Zeiträumen bis zum vollendeten dritten Lebensjahr

In der Gesamtanalyse aller teilnehmenden Kinder der BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studie, bei denen Informationen über das Impfverhalten vorlagen, konnte ein erhöhtes Risiko für Inselautoimmunität festgestellt werden, wenn innerhalb der ersten beiden Lebensjahre gegen FSME geimpft wurde. Nach Korrektur für multiples Testen mit Hilfe der Bonferroni-Methode war dieses Risiko jedoch nicht mehr signifikant. Allerdings war wie in Abschnitt 5.1 beschrieben ein früherer Beginn der Impfung gegen FSME auch nach

Korrektur für multiples Testen signifikant. Diese Ergebnisse widersprechen jedoch nicht den STIKO-Empfehlungen, da diese eine Impfung gegen FSME im Allgemeinen erst nach dem dritten Lebensjahr empfehlen (Robert Koch-Institut 2015). Für alle anderen Impfungen konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden. Auch in den getrennten Auswertungen der BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studie konnten keine signifikanten Unterschiede im Impfverhalten innerhalb der ersten zwei Lebensjahre und der Entstehung von Inselautoimmunität festgestellt werden. Ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf die Anzahl der Impfungen und die Entstehung von Inselautoimmunität konnten in den ersten drei bzw. sechs Lebensmonaten sowie im ersten Lebensjahr bzw. den ersten drei Lebensjahren erzielt werden.

Die schwedische ABIS-Studie (All Babies in Southeast Sweden) analysierte die Impfungen im ersten Lebensjahr und testete 4400 Kinder auf Inselautoimmunität. Hier konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Hib-Impfung und der Entstehung von Autoantikörpern gezeigt werden (Wahlberg J et al. 2003). Im Gegensatz zur BABYDIÄT- und BABYDIAB-Studie, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, handelt es sich beim Studienkollektiv der ABIS-Studie um eine nicht-selektive Kohorte der Allgemeinbevölkerung. Durch die strengeren Einschlusskriterien der BABYDIÄT- und der BABYDIAB-Studie konnten höhere Fallzahlen erreicht werden, sodass der Anteil der Kinder, die Autoantikörper entwickelten, in der vorliegenden Arbeit höher war.

5.2.3 Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität in Abhängigkeit von der Anzahl der Impfungen in den letzten Monaten vor Serokonversion

In den Fall-Kontroll-Kohorten der BABYDIÄT- und der BABYDIAB-Studie konnte ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen in den letzten drei Monaten vor Serokonversion und dem Auftreten von Autoantikörpern nachgewiesen werden. So wurden die Autoantikörper positiven Kinder in diesem Zeitraum bei beiden Studienpopulationen signifikant seltener gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis sowie in der BABYDIÄT-Studie zusätzlich signifikant seltener gegen Hib geimpft. Nach Korrektur für multiples Testen konnte jedoch kein signifikantes Ergebnis erzielt werden. Für einen Zeitraum von sechs Monaten vor Serokonversion konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden, allerdings bekamen auch in diesem Zeitraum die Autoantikörper positiven Kinder in beiden Studienpopulationen tendenziell weniger der oben genannten Impfungen.

Weitere Studien sind hierfür notwendig. Insbesondere bei der BABYDIAB-Studie konnte der Zeitpunkt der Serokonversion nicht besonders genau eingegrenzt werden, da Blutabnahmen nur mit 9 Monaten, sowie nach 2, 5, 8, 11, 14, 17 und 20 Jahren stattfanden. Eine exaktere Bestimmung des Serokonversionszeitpunktes konnte bei Teilnehmern der BABYDIÄT-Studie erreicht werden, bei denen bis zum Alter von drei Jahren alle drei Monate eine Blutabnahme stattfand.

Bislang gibt es keine Studien, die das Impfverhalten direkt vor dem Auftreten von Inselautoimmunität genauer untersucht haben. Um den Serokonversionszeitpunkt möglichst genau eingrenzen zu können, sind Blutentnahmen in sehr kurzen Intervallen notwendig, wozu eine sehr große Compliance der Studienteilnehmer unentbehrlich ist. Es gibt lediglich Fallberichte, die Impfungen in engem zeitlichem Zusammenhang zu Typ 1 Diabeteserkrankungen beschreiben. So konnten schon mehrere Fälle beobachtet werden, bei denen Kinder kurz nach einer Mumps-Impfung bzw. einer Mumps-Infektion an Typ 1 Diabetes erkrankten (Sinaniotis CA et al 1975, Helmke K et al. 1986). Eine schwedische Studie bestimmte die Autoantikörpertiter verschiedener autoimmunvermittelter Krankheiten von 386 Kindern sowohl drei Monate vor als auch drei Monate nach einer MMR-Impfung. Es konnten zwar höhere Titer von ICA (Inselzellantikörper) bei Kindern gemessen werden, bei denen bereits vor der Impfung Röteln-IgG nachweisbar waren, allerdings änderte die MMR-Impfung weder die Prävalenz von Autoantikörpern noch die Titer (Lindberg B et al. 1999). Die Studie unterscheidet nicht, ob die gemessenen Röteln-IgG von einer durchgemachten Infektion oder von einer bereits durchgeführten Impfung gegen Röteln stammen, sodass Aussagen zu einem Zusammenhang zwischen Impfungen gegen Röteln und dem Auftreten von Inselzellautoantikörpern schwierig zu treffen sind. In der vorliegenden Arbeit wurden nur Kinder mit persistierenden Autoantikörpern in die Analyse einbezogen, d. h. Inselautoimmunität ist definiert als das Vorhandensein positiver Antikörpertiter bei einem oder mehreren Inselautoantikörper (IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A) in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Blutproben. Aussagen über persistierende Inselzellautoantikörper können in der beschriebenen schwedischen Studie nicht getroffen werden (Lindberg B et al. 1999).

5.3 Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit

Stärken der BABYDIAB- und der BABYDIÄT-Studie

Durch das regelmäßige Einsenden der Impfpässe der teilnehmenden Kinder durch die Eltern konnten die Informationen zu stattgefundenen Impfungen in der Kindheit bei beiden Studien kontinuierlich und nahezu lückenlos gesammelt werden. In die Auswertungen kamen dabei nur Kinder, bei denen vollständige Informationen zu den Impfungen für die entsprechenden Zeiträume vorlagen. So konnte vermieden werden, dass die Ergebnisse durch eine ungenaue Datenerhebung verfälscht wurden. Informationsfehler durch Fehlangaben konnten, soweit die Impfpässe von den Kinder- und Hausärzten korrekt ausgefüllt wurden, vermieden werden.

Eine besondere Stärke des Studiendesigns der BABYDIÄT-Studie lag in der regelmäßigen Messung der Inselautoantikörper. Diese erfolgte in kurzen Abständen, wodurch die Zeitpunkte der Serokonversion relativ genau bestimmt werden konnten. Durch dieses Studiendesign repräsentiert die BABYDIÄT-Studie die tatsächlichen Verhältnisse von Impfungen und Inselautoimmunität im Kleinkindesalter besser als andere Studien. Bei der BABYDIAB-Studie waren die Abstände zwischen den einzelnen Messungen der Inselautoantikörper größer, sodass die genauen Zeitpunkte der Serokonversion schlechter bestimmt werden konnten.

Das prospektive Studiendesign stellte eine weitere Stärke dar. Im Vergleich zu retrospektiven Studien konnten auch Aussagen über potenziell kausale Zusammenhänge getroffen werden. Zudem gab es keine systematische Verzerrung durch den Autoimmunstatus auf die Datenerfassung vor Serokonversion, da nicht vorhergesagt werden konnte, welches Kind Inselautoantikörper entwickeln würde.

Schwächen der BABYDIAB- und der BABYDIÄT-Studie

Eine Schwäche der beiden Studien ist, dass die Korrelation zwischen Inselautoimmunität und Impfverhalten durch weitere interferierende Faktoren wie zum Beispiel Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit, Geburtsmodus, kindliches Wachstum, Ernährung und Infektionen moduliert worden sein könnte. Ein Zusammenspiel verschiedener exogener Pathogenesefaktoren wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht. Lediglich mit Hilfe einer Cox-Regression wurde für die Confounder Geschlecht, Geburtsmodus (spontan, Sectio, vaginale Operation), Jahreszeit bei Geburt und HLA-Risiko-Genotyp adjustiert sowie der Zeitpunkt der Serokonversion berücksichtigt. Andere Umweltfaktoren, die bei der

multifaktoriellen Genese des Typ 1 Diabetes eine Rolle spielen könnten, wie beispielsweise Infektionen oder Ernährung wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht analysiert. Auch die Interaktion zwischen Impfungen und anderen Umweltfaktoren wurde nicht berücksichtigt. Das verwendete Hochrisikokollektiv war aufgrund des Vorliegens von Hochrisikogenen bzw. erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes selektiert, sodass es schwer ist zu sagen, ob sich die Ergebnisse auf die Normalbevölkerung oder andere Studienkollektive übertragen lassen. Es könnte zu Selektionsfehlern kommen. Trotz Verwendung eines Hochrisikokollektivs waren die Fallzahlen, auch bzgl. des Vorliegens von Inselautoantikörpern, gering, wodurch es zu Einschränkungen in der statistischen Power kam. Allerdings konnten in der gemeinsamen Analyse beider Studien, in der sowohl Highrisk- als auch Lowrisk-Kinder untersucht wurden, höhere Fallzahlen erreicht werden. Weitere Studien mit ebenfalls großen Fallzahlen und dem Einschluss von Kindern aus der Allgemeinbevölkerung, wie beispielsweise die TEDDY-Studie sind notwendig, um die Ergebnisse dieser Untersuchungen zu verifizieren.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden viele statistische Tests durchgeführt, wodurch es zu einzelnen fehlerhaft bewerteten Ergebnissen aufgrund von multiplem Testen gekommen sein kann. Daher wurde insbesondere auf allgemeine Tendenzen, die sich durch die gesamten Auswertungen ziehen, geachtet und nicht jedes isolierte Einzelergebnis betrachtet. Dennoch sollte eine Bestätigung der Ergebnisse dieser Arbeit durch andere Studien und durch komplexe statistische Methoden vorgenommen werden.

5.4 Ausblick

Obwohl Umweltfaktoren eine große Rolle in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes zu spielen scheinen, konnten basierend auf den bisher durchgeführten Studien noch keine konkreten Umweltfaktoren identifiziert werden. Dies kann zum Teil auf eine ungenaue Methodik der Studien zurückgeführt werden (u. a. retrospektives Studiendesign, kleine Fallzahlen, Recall Bias, Nichtbeachtung von genetischen Risikofaktoren). Um den Zusammenhang zwischen Umweltfaktoren und der Entstehung von Inselautoimmunität bzw. Typ 1 Diabetes besser zu verstehen, läuft seit 2004 die internationale Beobachtungsstudie TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young), an der sechs Zentren aus vier Ländern beteiligt sind: Deutschland, Finnland, Schweden und USA (Colorado, Georgia/Florida, Washington). Das Hauptziel dieser multizentrischen Studie ist die Identifizierung von konkreten Umweltfaktoren, die zu Inselautoimmunität und einer

Erkrankung an Typ 1 Diabetes führen oder davor schützen. Neben Ernährungsfaktoren, Infektionen, psychischen Belastungen und anderen möglichen Risikofaktoren sollen auch Impfungen untersucht werden. Durch die Teilnahme von Kindern aus vier verschiedenen Ländern fließen unterschiedliche Impfempfehlungen in die Studie ein, sodass möglicherweise auch neue Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Impfungen und der Entstehung von Inselautoimmunität bzw. Typ 1 Diabetes gewonnen werden können. Über 420.000 Neugeborene aus der Allgemeinbevölkerung bzw. mit einem erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes wurden dafür auf HLA-Risikogene gescreent, wovon ca. 8600 HLA-Risikogene besaßen. Diese sollen bis zum Alter von 15 Jahren engmaschig nachuntersucht werden. Die Erhebung der Umweltfaktoren wie Ernährung, Infektionen, Impfungen und psychische Belastungen sowie regelmäßige Blutentnahmen erfolgen bis zum Alter von vier Jahren dreimonatlich und anschließend bis zum vollendeten 15. Lebensjahr halbjährlich (TEDDY Study Group 2007).

6 Zusammenfassung

Der Typ 1 Diabetes ist eine chronische Autoimmunerkrankung, dessen Ursachen noch nicht vollständig geklärt sind. Neben genetischen Faktoren spielen auch Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle in der Pathogenese dieser Erkrankung (Frederiksen B et al. 2013, Borrás V et al. 2011, Yeung WC et al. 2011, Wahlberg J et al. 2003). Da der Inzidenzgipfel der Inselautoimmunität zwischen dem neunten Lebensmonat und dem zweiten Lebensjahr liegt, werden vor allem Umwelteinflüsse in der frühen Kindheit oder der Schwangerschaft als mögliche Risikofaktoren diskutiert (Ziegler AG et al. 2012). In zahlreichen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Impfungen in der frühen Kindheit und der Entstehung von Inselautoimmunität bzw. Typ 1 Diabetes diskutiert. Diese Ergebnisse stammen jedoch größtenteils aus retrospektiven Studien bzw. aus prospektiven Beobachtungsstudien mit relativ kurzem Follow-up.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Impfverhalten in der Kindheit und dem Auftreten von Inselautoimmunität anhand der BABYDIÄT- und der BABYDIAB-Studie, zweier großer deutschlandweiter prospektiver Beobachtungsstudien, zu untersuchen.

Es lassen sich folgende Ergebnisse zusammenfassen:

1. Beginn der Immunisierung:

Frühe Impfungen gegen FSME waren mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität assoziiert (adj. HR: 1,09 und 95 %-KI: 1,04 - 1,14; $p_{\text{adjustiert}} = 0,0001$).

Auch frühe Impfungen gegen Meningokokken scheinen das Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität zu erhöhen (adj. HR: 1,06 und 95 %-KI: 1,02 - 1,10; $p_{\text{adjustiert}} = 0,005$). Diese Ergebnisse konnten in der Gesamtanalyse aller teilnehmenden Kinder, d.h. sowohl Kinder mit als auch ohne HLA-Risikoprofil, der BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studie, bei denen Informationen über das Impfverhalten vorlagen, gezeigt werden. Bei den getrennten Analysen beider Studien, in denen nur die Kinder mit HLA-Risikoprofil betrachtet wurden, konnten keine Zusammenhänge zwischen dem Zeitpunkt der FSME- bzw. Meningokokkenimpfung und der Entstehung von Inselautoimmunität hergestellt werden.

2. Anzahl der Impfungen:

In der Gesamtanalyse beider Studien erhöhten Impfungen gegen FSME innerhalb der ersten beiden Lebensjahre das Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität (adj. HR: 1,44 und 95 %-KI: 1,07-1,95, $p_{\text{adjustiert}} = 0,017$). Nach Korrektur für multiples Testen mithilfe der Bonferroni-Methode konnte jedoch kein signifikanter Unterschied mehr beobachtet werden. Für andere Zeiträume konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden. Auch in den getrennten Analysen der BABYDIAB- und der BABYDIÄT-Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der FSME-Impfungen und dem Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität gefunden werden.

Für andere Impfungen konnte weder in der BABYDIAB- noch in der BABYDIÄT-Studie noch in der Gesamtanalyse beider Studien ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen im kompletten Untersuchungszeitraum von Geburt bis zum Serokonversionszeitpunkt bzw. in einzelnen Zeiträumen bis zum vollendeten dritten Lebensjahr und der Entstehung von Inselautoimmunität festgestellt werden.

3. In den Fall-Kontroll-Kohorten der BABYDIAB- und der BABYDIÄT-Studie fiel auf, dass Kinder, die später Autoantikörper entwickelten, in den letzten drei Monaten vor Serokonversion signifikant seltener gegen diverse Krankheiten geimpft wurden. Insbesondere wurden die Autoantikörper positiven Kinder der BABYDIÄT-Studie signifikant seltener gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis (0,08 vs. 0,29 Impfungen, $p = 0,030$) sowie gegen *Haemophilus influenzae* Typ b (0,08 vs. 0,27 Impfungen, $p = 0,042$) geimpft. Die Autoantikörper positiven Kinder der BABYDIAB-Studie wurden ebenfalls signifikant seltener gegen Diphtherie, Tetanus und Poliomyelitis (je 0,04 vs. 0,16 Impfungen, $p = 0,045$) sowie gegen Pertussis (0,04 vs. 0,17 Impfungen, $p = 0,045$) geimpft. Nach Korrektur für multiples Testen konnte jedoch kein signifikantes Ergebnis erzielt werden. In der gemeinsamen Analyse beider Studien konnte dieses Ergebnis nicht verifiziert werden.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse zwar einen marginalen Zusammenhang zwischen Impfungen in der frühen Kindheit und der Entstehung von Inselautoimmunität, dennoch sind weitere große Studien notwendig, um den Einfluss von Impfungen in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes zu überprüfen.

7 Literaturverzeichnis

Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, Naserke H, Ziegler AG, Bonifacio E, Mature high-affinity immune response to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest.* 2004a, 114: 589-597

Achenbach P, Warncke K, Naserke HE, Williams AJ, Bingley PJ, Bonifacio E, Ziegler AG, Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of islet autoantibody characteristics. *Diabetes* 2004b, 53: 384-392

Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler AG, Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005, 54: 25-31

Achenbach P, Pan L, Ziegler AG, Frühdiagnostik bei Typ-1-Diabetes. *Der Diabetologe*, 2008: 47-58

Achenbach P, Lampasona V, Landherr U, Koczwara K, Krause S, Grallert H, Winkler C, Pflüger M, Illig T, Bonifacio E, Ziegler AG, Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1 diabetes risk. *Diabetologia* 2009, 52: 1881-1888

Achenbach P, Krause S, Ziegler AG, Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 1 – Update 2010. *Diabetologie* 2010, 5: 29-46

Adorini L, Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2003, 987: 258-261

Algert CS, McElduff A, Morris JM, Roberts CL, Perinatal risk factors for early onset of type 1 diabetes in a 2000-2005 birth cohort. *Diabet Med.* 2009, 26: 1193-1197

Alves JG, Figueiroa JN, Meneses J, Alves GV, Breastfeeding protects against type 1 diabetes mellitus: a case-sibling study. *Breastfeed Med.* 2012, 7: 25-28

American Diabetes Association, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012, 35: 64-71

Andersson C, Vaziri-Sani F, Delli A, Lindblad B, Carlsson A, Forsander G, Ludvigsson J, Marcus C, Samuelsson U, Ivarsson S, Lernmark A, Larsson HE, BDD Study Group, Triple specificity of ZnT8 autoantibodies in relation to HLA and other islet autoantibodies in childhood and adolescent type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013, 14: 97-105

Arbeitskreis Omega 3, Bedeutung und empfehlenswerte Höhe der Zufuhr langkettiger Omega-3-Fettsäuren. Ernährungs-Umschau 2002, 49: 95-98

Artursson P, Edman P, Ericsson JL, Macrophage stimulation with some structurally related polysaccharides. Scand J Immunol. 1987, 25 : 245-254

Atkinson MA, Eisenbarth GS, Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet 2001, 358: 221-229

Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW, Type 1 diabetes. Lancet 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7

Bach JF, Chatenoud L, The hygiene hypothesis: an explanation for the increased frequency of insulin-dependent diabetes. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012, 2: doi: 10.1101/cshperspect.a007799

Banatvala JE, Bryant J, Schernthaner G, Borkenstein M, Schober E, Brown D, De Silva LM, Menser MA, Silink M, Coxsackie B, mumps, rubella, and cytomegalovirus specific IgM responses in patients with juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Britain, Austria, and Australia. Lancet 1985, 1: 1409-1412

Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, Eisenbarth GS, Rewers M, 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. 2004, 89: 3896-3902

Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA, Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. Diabetologia 1981, 20:87-93

Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, Julier C, Morahan G, Nerup J, Nierras C, Plagnol V, Pociot F, Schuilenburg H, Smyth DJ, Stevens H, Todd JA, Walker NM, Rich SS, Type 1 Diabetes Genetics Consortium, Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. Nat Genet. 2009, 41: 703-707

Bennet ST, Todd JA, Human type 1 diabetes and the insulin gene: principles of mapping polygenes. Annu Rev Genet. 1996, 30: 343-370

Beyerlein A, Wehweck F, Ziegler AG, Pflüger 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. 2013, 167: 800-807

Blom L, Nyström L, Dahlquist G, The Swedish childhood diabetes study. Vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia* 1991, 34: 176-181

Böber E, DüNDAR B, Büyükgebiz A, Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001, 14: 435-441

Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C, Haigh D, Cartwright R, Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population. *BMJ* 1992, 304: 1020-1022

Bonifacio E, Hummel M, Walter M, Schmid S, Ziegler AG, IDDM1 and multiple family history of type 1 diabetes combine to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27: 2695-2700

Bonifacio E, Warncke K, Winkler C, Wallner M, Ziegler AG, Cesarean section and interferon-induced helicase gene polymorphisms combine to increase childhood type 1 diabetes risk. *Diabetes* 2011, 60: 3300-3306

Borras V, Freitas A, Castell C, Gispert R, Jané M, Type 1 diabetes and perinatal factors in Catalonia (Spain). *Pediatr Diabetes* 2011, 12: 419-423

Buzzetti R, Quattrocchi CC, Nistico L, Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metab Rev.* 1998, 14: 111-128

Champsaur HF, Bottazzo GF, Bertrams J, Assan R, Bach C, Virologic, immunologic, and genetic factors in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr.* 1982, 100: 15-20

Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009, 10: 134-145

Classen JB, The timing of immunization affects the development of diabetes in rodents. *Autoimmunity* 1996, 24:137-145

Classen JB, Classen DC, Immunization in the first month of life may explain decline in incidence of IDDM in The Netherlands. *Autoimmunity* 1999, 31: 43-45

Classen JB, Classen DC, Vaccines and the risk of insulin-dependent diabetes (IDDM): potential mechanism of action. *Med Hypotheses* 2001, 57: 532-538

Classen JB, Classen DC, Clustering of cases of insulin dependent diabetes (IDDM) occurring three years after hemophilus influenza B (HiB) immunization support causal relationship between immunization and IDDM. *Autoimmunity* 2002, 35: 247-253

Conrad B, Weissmahr RN, Böni J, Arcari R, Schüpbach J, Mach B, A human endogenous retroviral superantigen as candidate autoimmune gene in type 1 diabetes. *Cell* 1997, 90: 303-313

Coppieters KT, Wiberg A, von Herrath MG, Viral infections and molecular mimicry in type 1 diabetes. *APMIS* 2012, 120: 941-949

Couper JJ, Donaghue KC, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. Phases of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009, 10: 13-16

Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009, 10: 3-12

Dahlquist G, Källén B, Maternal-child blood group incompatibility and other perinatal events increase the risk for early-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992, 35: 671-675

D'Angeli MA, Merzon E, Valbuena LF, Tirschwell D, Paris CA, Mueller BA, Environmental factors associated with childhood-onset type 1 diabetes mellitus: an exploration of the hygiene and overload hypotheses. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010, 164: 732-738

Del Giudice G, Gervaix A, Costantino P, Wyler CA, Tougne C, de Graeff-Meeder ER, van Embden J, van der Zee R, Nencioni L, Rappuoli R, et al., Priming to heat shock proteins in infants vaccinated against pertussis. *J Immunol.* 1993, 150: 2025-2032

DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, Chen RT, Marcy SM Ward JI, Vadheim CM, Black SB, Shinefield HR, Davis RL, Bohlke K, Vaccine Safety Datalink Team, Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001, 108: doi: 10.1542/peds.108.6.e112

De Vitis I, Ghirlanda G, Gasbarrini G, Prevalence of coeliac disease in type 1 diabetes: a multicentre study. *Acta Paediatr Suppl.* 1996, 412: 56-57

Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009, 10: 195-203

Duderstadt SK, Rose CE Jr, Real TM, Sabatier JF, Stewart B, Ma G, Yerubandi UD, Eick AA, Tokars JI, McNeil MM, Vaccination and risk of type 1 diabetes mellitus in active component U.S. Military, 2002-2008. *Vaccine* 2012, 30: 813-819

Durinovic-Belló I, Wu RP, Gersuk VH, Sanda S, Shilling HG, Nepom GT, Insulin gene VNTR genotype associates with frequency and phenotype of the autoimmune response to proinsulin. *Genes Immun.* 2010, 11:188-193

Eehalt S, Blumenstock G, Willasch AM, Hub R, Ranke MB, Neu A, DIARY-study Group Baden-Württemberg, Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany. *Diabet Med.* 2008, 25: 755-757

Eehalt S, Dietz K, Willasch AM, Neu A, DIARY-Group Baden-Württemberg, Prediction model for the incidence and prevalence of type 1 diabetes in childhood and adolescence: evidence for a cohort-dependent increase within the next two decades in Germany. *Pediatr Diabetes* 2012, 13: 15-20

Eisenbarth GS, Type 1 Diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med*, 1986, 314: 1360-1368.

El-Hashimy M, Angelico MC, Martin BC, Krolewski AS, Warram JH, Factors modifying the risk of IDDM in offspring of an IDDM parent. *Diabetes* 1995, 44: 295-299

Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, Seifert J, Barriga K, Eisenbarth GS, Rewers M, Norris JM, Infant Exposures and Development of Type 1 Diabetes Mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr.* 2013, 167: 808-815

Funda DP, Kaas A, Bock T, Tlaskalová-Hogenová H, Buschard K, Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999, 15: 323-327

Funda DP, Kaas A, Tlaskalová-Hogenová H, Buschard K, Gluten-free but also gluten-enriched (gluten+) diet prevent diabetes in NOD mice; the gluten enigma in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008, 24: 59-63

Gale EA, The discovery of type 1 diabetes. *Diabetes* 2001, 50: 217-226

Gale EA, The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*, 2002, 51: 3353–3361

Gamble DR, Kinsley ML, FitzGerald MG, Bolton R, Taylor KW, Viral antibodies in diabetes mellitus. *Br Med J*. 1969, 3: 627-630

Gerstein HC, Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus: a critical review of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994, 17: 13-19

Gianani R, Eisenbarth GS, The stages of type 1 diabetes: 2005. *Immunol Rev*. 2005, 204: 232-249

Goto A, Takahashi Y, Kishimoto M, Nakajima Y, Nakanishi K, Kajio H, Noda M, A case of fulminant type 1 diabetes associated with significant elevation of mumps titers. *Endocr J*. 2008, 55: 561-564

Graham J, Hagopian WA, Kockum I, Li LS, Sanjeevi CB, Lowe RM, Schaefer JB, Zarghami M, Day HL, Landin-Olsson M, Palmer JP, Janer-Villanueva M, Hood L, Sundkvist G, Lernmark A, Breslow N, Dahlquist G, Blohmé G, Diabetes Incidence in Sweden Study Group, Swedish Childhood Diabetes Study Group, Genetic effects on age-dependent onset and islet cell autoantibody markers in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002,51: 1346-1355

Graves PM, Barriga KJ, Norris JM, Hoffman MR, Yu L, Eisenbarth GS, Rewers M, Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity. *Diabetes Care* 1999, 22: 1694-1697

Greeley SA, Katsumata M, Yu L, Eisenbarth GS, Moore DJ, Goodarzi H, Barker CF, Naji A, Noorchashm H, Elimination of maternally transmitted autoantibodies prevents diabetes in nonobese diabetic mice. *Nat Med* 2002, 8: 399-402

Gross MS, Berg A, World Health Organization position on breastfeeding. *Can Fam Physician* 2012, 58: 253

Hanas R, Lindgren F, Lindblad B, A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes* 2009, 10: 33-37

Harada M, Kishimoto Y, Makino S, Prevention of overt diabetes and insulinitis in NOD mice by a single BCG vaccination. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990, 8: 85-89

Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH, Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013, 310: 427-428

Hauner H, Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In: „Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2013“, diabetesDE (Hrsg.), Mainz, Kirchheim, 2012: 10-16

Heijbel H, Chen RT, Dahlquist G, Cumulative incidence of childhood-onset IDDM is unaffected by pertussis immunization. *Diabetes Care* 1997, 20: 173-175

Heikkinen SM, Pitkäniemi JM, Kilpeläinen ML, Koskenvuo MJ, Does farm environment protect against type 1 diabetes mellitus? *Diab Vasc Dis Res.* 2013, 10: 375-377

Helmke K, Otten A, Willems WR, Brockhaus R, Mueller-Eckhardt G, Stief T, Bertrams J, Wolf H, Federlin K, Islet cell antibodies and the development of diabetes mellitus in relation to mumps infection and mumps vaccination. *Diabetologia* 1986, 29: 30-33

Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia* 2009, 52: 1820-1828

Herwig J, Böhles H, Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. In: „Diabetologie in Klinik und Praxis.“ Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU (Hrsg): Thieme Verlag, Stuttgart 2003: 312-344

Holmqvist BM, Lofman O, Samuelsson U, A low incidence of type 1 diabetes between 1977 and 2001 in south-eastern Sweden in areas with high population density and which are more deprived. *Diabet Med.* 2008, 25: 255-260

Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, Gellert SA, Goldwater PN, Steele CE, Couper JJ, Tait BD, Colman PG, Harrison LC, Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* 2000, 49: 1319-1324

Hummel M, Fuchtenbusch M, Schenker M, Ziegler AG, No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB Study. *Diabetes Care* 2000, 23: 969-974

Hummel M, Bonifacio E, Schmid S, Walter M, Knopff A, Ziegler AG, Brief communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetes parents. *Ann Intern Med.* 2004, 140: 882-886

Hummel S, Pflüger M, Hummel M, Bonifazio E, Ziegler AG, Primery dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011, 34: 1301-1305

Huppmann M, Baumgarten A, Ziegler AG, Bonifazio E, Neonatal Bacille Calmette-Guerin vaccination and type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28: 1204-1206

Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M, Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2004, 350: 1398-1404

Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM, Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001, 358: 1500-1503

Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J, Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 222,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes* 2003, 52: 1052-1055

Jali MV, Shankar PS, Transient diabetes following chicken pox. *J Assoc Physicians India.* 1990, 38:663-664

Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, Walker LS, Lammas DA, Raza K, Sansom DM, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol* 2009, 183 : 5458-5467

Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, Parving HH, Rossing P, Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011, 34: 1081-1085

Jun HS, Yoon JW, The role of viruses in type 1 diabetes: two distinct cellular and molecular pathogenetic mechanisms of virus-induced diabetes in animals. *Diabetologia* 2001, 44: 271-285

Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, Stengård J, Kesäniemi YA, Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992, 35: 1060-1067

Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J, Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study. *BMJ.* 1999, 318: 1169-1172

Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J, Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000, 23: 1516-1526

Kaufman DL, Erlander MG, Clare-Salzler M, Atkinson MA, Maclaren NK, Tobin AJ, Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1992, 89: 283-292

Kaur H, Donaghue KC, Chan AK, Benitez-Aguirre P, Hing S, Lloyd M, Cusumano J, Pryke A, Craig ME, Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011, 34: 1400-1402

Knip M, Virtanen SM, Seppä K, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A, Teramo K, Hämäläinen AM, Paronen J, Dosch HM, Hakulinen T, Akerblom HK, Finnish TRIGR Study Group, Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *N Engl J Med.* 2010, 363: 1900-1908

Koczwara K, Bonifacio E, Ziegler AG, Transmission of maternal islet antibodies and risk of autoimmune diabetes in offspring of mothers with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004, 53: 1-4

Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, Donaghue KC, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. Other complications and associated conditions with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009, 10: 204-210

Kulmala P, Savola K, Reijonen H, Veijola R, Vähäsalo P, Karjalainen J, Tuomilehto-Wolf E, Ilonen J, Tuomilehto J, Akerblom HK, Knip M, Genetic markers, humoral autoimmunity, and prediction of type 1 diabetes in siblings of affected children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes* 2000, 49:48-58

Kyvik KO, Green A, Beck-Nielsen H, Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ* 1995, 311: 913-917

Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, Oikarinen S, Hankaniemi MM, Huhtala H, Ruokoranta T, Lecouturier V, André P, Harju R, Virtanen SM, Lehtonen J, Almond JW, Simell T, Simell O, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Hyöty H, Coxsackievirus B1 Is Associated With Induction of β -Cell Autoimmunity That Portends Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2013, doi:10.2337/db13-0619

Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jönsson B, Neiderud J, Jonsson B, Lernmark A, Ivarsson SA, Skåne Study Group, Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008, 9: 354-359

Lévy-Marchal C, Patterson C, Green A, EURODIAB ACE Study Group, Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. *Diabetologia* 1995, 38: 823-830

Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO, Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995, 16: 34-38

Lindberg B, Ahlfors K, Carlsson A, Ericsson UB, Landin-Olsson M, Lernmark A, Ludvigsson J, Sundkvist G, Ivarsson SA, Previous exposure to measles, mumps, and rubella -- but not vaccination during adolescence -- correlates to the prevalence of pancreatic and thyroid autoantibodies. *Pediatrics* 1999, 104: e12

Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, Messina MF, Ruggeri C, Arrigo T, De Luca F, Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab.* 2002, 15: 246-251

Mannhalter JW, Neychev HO, Zlabinger GJ, Ahmad R, Eibl MM, Modulation of the human immune response by the non-toxic and non-pyrogenic adjuvant aluminium hydroxide: effect on antigen uptake and antigen presentation. *Clin Exp Immunol.* 1985, 61: 143-151

Marwaha AK, Leung NJ, McMurchy AN, Levings MK, TH17 Cells in Autoimmunity and Immunodeficiency: Protective or Pathogenic? *Front Immunol.* 2012, 3: 129

Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R, Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* 1994, 37: 552-558

McCrae WM, Diabetes mellitus following mumps. *Lancet* 1963, 1, 1300-1301

Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC, The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008, 51: 1391-1398

Moltchanova E, Rytönen M, Kousa A, Taskinen O, Tuomilehto J, Karvonen M, Zinc and nitrate in the ground water and the incidence of Type 1 diabetes in Finland. *Diabet Med* 2004, 21: 256-261

Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M, Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med.* 2009, 26: 673-678

Murakami M, Iriuchijima T, Mori M, Diabetes mellitus and interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med.* 1995, 123: 318

Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF, Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003, 290: 1884-1890

Naserke HE, Bonifacio E, Ziegler AG, 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.* 2001, 86: 4826-4833

Neu A, Hofer SE, Karges B, Oeverink R, Rosenbauer J, Holl RW, DPV Initiative and the German BMBF Competency Network for Diabetes Mellitus, Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care* 2009, 32: 1647-1648

Nisticò L, Iafusco D, Galderisi A, Fagnani C, Cotichini R, Toccaceli V, Stazi MA, 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.* 2012, 97: 1483.1491.

Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, Yu Liping, Hoffman M, Chase HP, Erlich HA, Hamman RF, Eisenbarth GS, Rewers M, Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. *Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY).* *JAMA* 1996, 276: 609-614

Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, Rewers M, Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003, 290: 1713-1720

Norris JM, Yin X, Lamb MM, Barriga K, Seifert J, Hoffmann M, Orton HD, Barón AE, Clare-Salzler M, Chase HP, Szabo NJ, Erlich H, Eisenbarth GS, Rewers M, Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA* 2007, 298: 1420-1428

Oberleithner H, Niere In: „Physiologie“ Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R (Hrsg.): Elsevier GmbH, München, 2008, 5. Auflage: 479-517

Olmos P, A'Hern R, Heaton DA, Millwars BA, Risley D, Pyke DA, Leslie RD, The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1988, 31: 747-750

Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, Krischer JP, Skyler JS, Jackson R, Yu L, Palmer JP, Schatz D, Eisenbarth G, Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group, Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 2009, 32: 2269-2274

Ostman J, Lönnberg G, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, Ekblom Schnell A, Eriksson JW, Gudbjörnsdóttir S, Sundkvist G, Nyström L, Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983-2002. *J Intern Med.* 2008, 263: 386-394

Padgett LE, Broniowska KA, Hansen PA, Corbett JA, Tse HM, The role of reactive oxygen species and proinflammatory cytokines in type 1 diabetes pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2013, 1281: 16-35

Pak CY, Eun HM, McArthur RG, Yoon JW, Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet* 1988, 2: 1-4

Patterson CC, Carson DJ, Hadden DR, Epidemiology of childhood IDDM in Northern Ireland 1989-1994: low incidence in areas with highest population density and most household crowding. Northern Ireland Diabetes Study Group. *Diabetologia* 1996, 39: 1063-1069

Patterson CC, Dahlquist G, Soltész G, Green A, EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes, Is childhood-onset type 1 diabetes a wealth-related disease? An ecological analysis of European incidence rates. *Diabetologia* 2001, 44: 9-16

Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group, Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-2020: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009, 373: 2027-2033

Peig M, Ercilla G, Milian M, Gomis R, Post-mumps diabetes mellitus. *Lancet* 1981, 1: 1007

Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK, Craig ME, Coeliac disease in type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med.* 2012, 29: 286-289

Pittas AG, Nelson J, Mitri J, Hillmann W, Garganta C, Nathan DM, Hu FB, Dawson-Hughes B, Diabetes Prevention Program Research Group, Plasma 25-hydroxyvitamin D and progression to diabetes in patients at risk for diabetes: an ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2012, 35: 565-573

Pozzilli P, Manfrini S, Crinò A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, Valente L, Khazrai M, Visalli N, IMDIAB group, Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 2005, 37: 680-683

Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Roles of cytokines in the pathogenesis and therapy of type 1 diabetes. *Cell Biochem Biophys.* 2007, 48: 159-163

Ramondetti F, Sacco S, Comelli M, Bruno G, Falorni A, Iannilli A, d'Annunzio G, Iafusco D, Songini M, Toni S, Cherubini V, Carle F, RIDI Study Group, Type 1 diabetes and measles, mumps and rubella childhood infections within the Italian Insulin-dependent Diabetes Registry. *Diabet Med.* 2012, 29: 761-766

Ravel G, Christ M, Liberge P, Burnett R, Descotes J, Effects of two pediatric vaccines on autoimmune diabetes in NOD female mice. *Toxicol Lett.* 2003, 146: 93-100

Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS, Genetics of type 1A diabetes. *Recent Prog Horm Res.* 2001, 56: 69-89

Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T, Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med.* 2008, 359: 2849-2850

Reijonen H, Ilonen J, Akerblom HK, HLA-DQB1 alleles and absence of Asp 57 as susceptibility factors of IDDM in Finland. *Diabetes* 1991, 40: 1640-1644

Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, Hamman RF, Klingensmith G, Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002, 287: 2511-2518

Richter W, Mertens T, Schoel B, Muir P, Ritzkowsky A, Scherbaum WA, Boehm BO, 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.* 1994, 180: 721-726

Ritter M, Hormone In: „Physiologie“ Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R (Hrsg.): Elsevier GmbH, München, 2008, 5. Auflage: 709-768

Robert Koch-Institut, Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt.* Stand: Mai 1989. 1990a, 2: 74-78

Robert Koch-Institut, Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt.* Stand: Juli 1990. 1990b, 11: 516-520

Robert Koch-Institut, Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt.* Stand: Juli 1991. 1991, 8: 384-388

Robert Koch-Institut, Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt.* Stand: Oktober 1995. 1996, 1: 32-41

Robert Koch-Institut, Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin.* Stand: Januar 2000. 2000, 2: 9-20

Robert Koch-Institut, Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin.* Stand: Juli 2004. 2004, 30: 235-250

Robert Koch-Institut, Statistisches Bundesamt, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 1: Schutzimpfungen. 2004, 14

Robert Koch-Institut, Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin.* Stand: Juli 2006. 2006, 30: 235-254

Robert Koch-Institut, Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin.* Stand: Juli 2007. 2007, 30: 267-286

Robert Koch-Institut, Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin.* Stand: Juli 2012. 2012, 30: 284-310

Robert Koch-Institut, Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in Deutschland 2011. *Epidemiologisches Bulletin.* Stand: April 2013. 2013, 16: 129-138

Robert Koch-Institut, Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin.* Stand: August 2015. 2015, 34: 327-362

Rytkönen M, Moltchanova E, Ranta J, Taskinen O, Tuomilehto J, Karvonen M, SPAT Study Group, Finnish Childhood Diabetes Registry Group, The incidence of type 1 diabetes among children in Finland – rural-urban difference. *Health Place* 2003, 9: 315-325

Salonen KM, Ryhänen S, Härkönen T, Ilonen J, Knip M, the Finnish Pediatric Diabetes Register, Autoantibodies against zinc transporter 8 are related to age, metabolic state and HLA DR genotype in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013, doi: 10.1002/dmrr.2440

Schloot NC, Willemen SJ, Duinkerken G, Drijfhout JW, de Vries RR, Roep BO, 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.* 2001, 62: 299-309

Schmid S, Koczwara K, Schwinghammer S, Lampasona V, Ziegler AG, Bonifacio E, Delayed exposure to wheat and barley proteins reduces diabetes incidence in non-obese diabetic mice. *Clin Immunol.* 2004a, 111: 108-118

Schmid S, Buuck D, Knopff A, Bonifacio E, Ziegler AG, 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* 2004b, 47: 1130-1131

Sinaniotis CA, Daskalopoulou E, Lapatsanis P, Doxiadis S, Letter: Diabetes mellitus after mumps vaccination. *Arch Dis Child.* 1975, 50: 749-750

Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldmann EL, Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003, 52:2867-2873

Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC, Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes* 2012, 61: 175-178

Staiger H, Schleicher E, Einführung in die Biochemie und Pathophysiologie des Stoffwechsels. In: „Diabetologie in Klinik und Praxis: Das Referenzwerk für die alltägliche Praxis.“ Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH (Hrsg.), Thieme Verlag, Stuttgart, 6. Auflage, 2011: 2-50

Stanescu DE, Lord K, Lipman TH, The epidemiology of type 1 diabetes in children. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012, 41: 679-694

Steck AK, Bugawan TL, Valdes AM, Emery LM, Blair A, Norris JM, Redondo JM, Babu SR, Erlich HA, Eisenbarth GS, RewersMJ, Association of Non-HLA Genes With Type 1 Diabetes Autoimmunity. *Diabetes* 2005, 54: 2482-2486

Surcel HM, Ilonen J, Käär ML, Hyöty H, Leinikki P, Infection by multiple viruses and lymphocyte abnormalities at the diagnosis of diabetes. *Acta Paediatr Scand.* 1988, 77: 471-474

Taplin CE, Barker JM, Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity* 2008, 41: 11-18

Teddy Study Group, The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: study design. *Pediatr Diabetes* 2007, 8: 286-298

Todd JA, From genome to aetiology in a multifactorial disease, type 1 diabetes. *BioEssays* 1999, 21: 164-74

Todd JA, Etiology of type 1 diabetes. *Immunity* 2010, 32: 457-467

Urakami T, Yoshida A, Suzuki J, Saito H, Wada M, Takahashi S, Mugishima H, Differences in prevalence of antibodies to GAD and IA-2 and their titers at diagnosis in children with slowly and rapidly progressive forms of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009, 83 :89-93

Vardi P, Ziegler AG, Mathews JH, Dib S, Keller RJ, Ricker AT, Wolfsdorf JL, Herskowitz RD, Rabizadeh A, Eisenbarth GS, Soeldner JS, Concentration of insulin autoantibodies at onset of type 1 diabetes. Inverse log-linear correlation with age. *Diabetes Care* 1988, 11: 736-739

Virtanen SM, Kenward MG, Erkkola M, Kautiainen S, Kronberg-Kippilä C, Hakulinen T, Ahonen S, Uusitalo L, Niinistö S, Veijola R, Simell O, Ilonen J, 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* 2006, 49: 1512-1521

Waguri M, Hanafusa T, Itoh N, Imagawa A, Miyagawa J, Kawata S, Kono N, Kuwajima M, Matsuzawa Y, Occurrence of IDDM during interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Diabetes Res Clin Pract.* 1994, 23: 33-36

Wahlberg J, Fredriksson J, Vaarala O, Ludvigsson J, Abis Study Group, Vaccinations may induce diabetes-related autoantibodies in one-year-old children. *Ann N Y Acad Sci.* 2003, 1005: 404-408

Walter M, Albert E, Conrad M, Keller E, Hummel M, Ferber K, Barratt BJ, Todd JA, Ziegler AG, Bonifacio E, IDDM2/insulin VNTR modifies risk conferred by IDDM1/HLA for development of Type 1 diabetes and associated autoimmunity. *Diabetologie* 2003, 46: 712-720

Westman E, Ambler GR, Royle M, Peat J, Chan A, Children with coeliac disease and insulin dependent diabetes mellitus – growth, diabetes control and dietary intake. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999, 12: 433-442

Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J, IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011, 94: 311-321

Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG, Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2009, 155: 173-181

Winkler C, Schober E, Ziegler AG, Holl RW, Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes* 2012, 13: 308-313

Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, Rosenbloom A, Sperling M, Hanas R, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009, 10: 118-133

Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME, Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systemic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ.* 2011, 342: 335

Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL, Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1979, 300: 1173-1179

Zavadska D, Anca I, Andre F, et al., Recommendations for tick-borne encephalitis vaccination from the Central European Vaccination Awareness Group (CEVAG). *Human vaccines & immunotherapeutics* 2013, 9: 362-374

Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, 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* 1999, 48: 460-480

Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifazio E, Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003, 290: 1721-1728

Ziegler AG, Nepom GT, Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity* 2010, 32: 468-478

Ziegler AG, Bonifacio E, BABYDIAB-BABYDIET Study Group, Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2012, 55: 1937-1943

Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simmel T, Lempainen J, Steck A, Winkler C, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Bonifacio E, Eisenbarth GS, Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013, 309: 2473-2479

8 Anhang

Danksagung

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

Besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler, die mir als Doktormutter die Durchführung dieser Dissertation ermöglichte, mich wissenschaftlich unterstützte und mir durch konstruktive Anregungen zur Seite stand.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Frau Dr. Christiane Winkler bedanken für die Betreuung meiner Dissertation. Als Ansprechpartnerin in allen Belangen hat sie mich durch die gesamte Zeit meiner Promotion begleitet und mich tatkräftig unterstützt und so wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herzlichen Dank gilt auch Herrn Dr. Andreas Beyerlein für die Unterstützung in allen statistischen Fragen.

Weiterhin möchte ich allen nicht namentlich genannten Mitarbeitern der BABYDIÄT- und der BABYDIAB-Studie sowie allen anderen Mitarbeitern des Instituts für Diabetesforschung für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre danken.

Dank gilt auch allen teilnehmenden Familien der BABYDIÄT- und der BABYDIAB-Studie ohne die diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt möchte ich meiner Familie danken, die mich durch meine gesamte berufliche Ausbildung unterstützt und immer an mich geglaubt hat.