**Proposal für LIFE-Projektvereinbarungen**

Version 1.3 vom 17.06.2013

**A. Allgemeines**

Neuantrag:  ja  nein

Es wird eine Projektverlängerung beantragt:  ja nein

Es wird eine Projekterweiterung beantragt:  ja  nein

Liegt eine frühere Projektvereinbarung zu einem ähnlichen Thema vor? Ja  Nein

**Projektnummer, von der GS zu vergeben:** \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Eingangsdatum:** \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1.** | **verantwortlicher Antragsteller** | **weiterer Ansprechpartner** |
| Name, Vorname: | Oelkers, Lea | Prof. Dr. med. Kiess, Wieland |
| Institut, Organisation: | Universität Leipzig  Medizinische Fakultät | Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin |
| Anschrift: | Jahnallee 65, 04177 Leipzig | Liebigstraße 20a |
| Tel.-Nr.: | 0157 77062890 |  |
| E-Mail: | Med13fak@studserv.uni-leipzig.de | wieland.kiess@medizin.uni-leipzig.de |

**2. Projekttitel**

- Kurztitel: Pädiatrische LH- und FSH-Referenzwerte und Bezüge zum BMI

und Sozialstatus

- Langtitel: Pädiatrische LH- und FSH- Referenzwerte und Bezüge zu

anthropometrischen/Soziodemographischen Merkmalen

**3. Projekttyp**

Organisatorische Auswertungen (zur Vorbereitung von Publikationen)

Regelverfahren

**4. Verbindung zu anderen Projekten**

NEIN;  JA, welche Nr.:

nicht bekannt

**5. Wissenschaftlicher Hintergrund und Vorarbeiten**

(Stand der Forschung, eigene Vorarbeiten)

Die Gonadotropine LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel stimulierendes Hormon) sind Sexualhormone mit Einfluss auf die Keimdrüsen (Rassow 2008; Speckmann 2005). Sie spielen bei der körperlichen und sexuellen Entwicklung eine Rolle. Abgesehen vom ersten Lebensjahr, während dessen es im Rahmen der sog. Minipubertät zu erhöhten Gonadotropinwerten kommt (Leidenberger et al. 2014; Andersson et al. 1998;), steigen die Werte mit Einsetzten der Pubertät an und sind bei Mädchen/Frauen mit Einsetzen der Periode stark zyklusabhängig. LH und FSH werden in der Hypophyse gebildet (Nieschlag et al. 2001) und unterliegen einem komplexen Feedbackmechanismus aus Hypothalamus, Hypophyse und Gonaden (Counis et al. 1991). Bei der Frau spielen LH/FSH eine zentrale Rolle bei der Regulation des Menstruationszyklus: Biosynthese von Östrogenen (u. a. Estradiol) und Gestagenen, Follikelentwicklung und Ovulation. Beim Mann stimuliert LH die Biosynthese von Androgenen (u. a. Testosteron und DHEA) in den Leydig-Zellen des Hodens, FSH reguliert die Sertolizellen und beeinflusst die Spermatogenese (Rassow 2008).

Androgene und Östrogene werden bei beiden Geschlechtern auch in geringer Konzentration in den Nebennierenrinden gebildet. Die Adrenarche geht der Gonadarche um 2-4 Jahre voraus und ist durch einen Anstieg der adrenalen Androgene (u. a. DHEA) charakterisiert (Leidenberger et al. 2014). Diese induzieren die Entwicklung der Sekundärbehaarung unabhängig vom hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Regelkreis (Bramswig und Dubbers 2009). Hinsichtlich den Pubertätsstadien und Pubertätsbeginn sollten deshalb neben den Gonadotropinen auch die adrenalen Steroidhormone mit betrachtet werden (Bramswig und Dubbers 2009).

Die vollständige Bedeutung der Minipubertät scheint noch nicht hinreichend geklärt (Kuiri-Hänninen et al. 2014). Die Pubertät unterliegt zahlreichen Einflussen: Die genetische Disposition spielt eine Rolle, aber auch die Gesundheit, der Ernährungszustand, emotionaler Stress und der sozioökonomische Status (Clarkson et al. 2009; Bourguignon et al. 1992; Leidenberger et al. 2014; Lomniczi et al. 2013; Manikkam et al. 2012; Robert-Koch-Institut 2008) üben ihren Einfluss aus. Normalerweise durchlaufen Mädchen die Pubertät ca. zwischen dem 9. und 18. Lebensjahr, Jungen zwischen dem 10. und 21. Lebensjahr. Die Dauer der Pubertät ist individuell unterschiedlich (Nottelmann et al. 1987).

Die basalen Serumkonzentrationen der Gonadotropine nehmen mit steigenden Pubertätsstadien zu (Nottelmann et al. 1987). Viele Studien sprechen dafür, dass das Gewicht einen Einfluss auf die Pubertät ausübt. So können erhöhte BMI-Werte zu einem früheren Pubertätsbeginn führen (Boyne et al. 2010; Wagner, IV et al. 2013; Rosenfield und Bordini 2010; Robert-Koch-Institut 2008). Bei Mädchen zeigt sich dies u. a. in einem vom Median abweichenden Menarchalter. In Deutschland sind ca. 15% der Kinder im Alter von 3 bis 17 Jahren übergewichtig damit gibt es ca. 1,9 Millionen übergewichtige Kinder. Dies betrifft beide Geschlechter gleichermaßen (Robert-Koch-Institut 2008). Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen stellen weltweit ein wachsendes gesundheitliches Problem dar. So sind Kinder im Vergleich zu Kindern vor 100 Jahren heute größer und schwerer und erreichen ca. 2 Jahre früher die geschlechtliche Reife. (Robert-Koch-Institut 2008; Böhm et al. 2002; Zabransky et al. 2000). Übergewicht scheint sich auf den Pubertätsbeginn einschließlich der hormonellen Parameter auszuwirken (Lee et al. 2013; Matkovic et al. 1997). Worin der genaue Mechanismus liegt, ist allerdings noch unklar (Wagner et al. 2013; Frisch 1987; Sloboda et al. 2007; Chemaitilly et al. 2001), die Gonadotropine könnten dabei eine Rolle spielen (Frisch 1987; Sloboda et al. 2007; Lee et al. 2013). Es gibt geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich des Einflusses des BMI auf den Pubertätsbeginn (Wagner, IV et al. 2013; Nottelmann et al. 1987; Chen und Wang 2009). Bei Mädchen geht steigende Fettleibigkeit mit einem früheren Menarchealter einher, beide Faktoren gehen mit steigenden Gesundheitsrisiken einher (Wattigney et al. 1999; Jansen et al. 2015; Sloboda et al. 2007; Meulenijzer et al. 2015; Parent et al. 2003). In Europa und in den USA ist das Menarchealter um 2-3 Monate pro Jahrzehnt gesunken und stagniert nun bei 12,5 Jahren (Al-Sahab et al. 2011). In Deutschland liegt der Median des Menarchealters bei 12,8 Jahren (Robert-Koch-Institut 2008).

Es gibt Hinweise darauf, dass der sozioökonomische Status Einfluss auf die Pubertät hat (Robert-Koch-Institut 2008). Ein niedriger sozialer Status ist mit schlechteren Gesundheitszuständen und psychischen Auffälligkeiten assoziiert (Lampert und Kurth 2016; Klocke und Lampert 2001; Richter 2005). Das Alter bei Einsetzen der Menarche unterscheidet sich in Abhängigkeit vom Sozial- und Migrationsstatus (Robert-Koch-Institut 2008).

**Referenzwerte**: In verschiedenen Studien wurden pädiatrische Referenzwerte für LH und FSH erhoben und teils verglichen(Zec et al. 2012; Kulasingam et al. 2010; Soldin et al. 2005; Elmlinger et al. 2002; Cortés et al. 1999; Nottelmann et al. 1987). Variation der Methoden und Ergebnisse von unterschiedlich durchgeführten Analysemethoden erschweren jedoch die Anwendung von Referenzwerten. Dies betrifft v. a. Immunoassays, da unterschiedliche Prüfverfahren je ihre eigenen Antikörper, die in ihren Eigenschaften differieren können, verwenden und auch die Standarts abweichen können. So scheint es notwendig, dass jede Plattform eigene, Plattform-spezifische Referenzwerte erstellt (Karbasy et al. 2015; Karbasy et al. 2016).

Um kranke Kinder auszuschließen, sollten bei der Erhebung der Referenzwerte die Medikamentenanamnese und die persönliche Anamnese berücksichtigt werden.

- Projektbezogene Publikationsliste als Anlage

**6. Wissenschaftliche Fragestellung / Studiendesign und Analyseplan**

(Forschungshypothese, spezifische Ziele)

Ziel des Forschungsvorhabens ist es, pädiatrische Referenzwerte für LH und FSH zu erheben und Aussagen über mögliche Zusammenhänge zwischen den Gonadotropinwerten (bzw. der Reifeentwicklung) und Adipositas und dem sozioökonomische Status zu treffen.

Folgende wissenschaftliche Fragestellungen sollen dabei bearbeitet werden:

**Hypothesen**

* Die LH- und FSH- Werte korrelieren mit den Pubertätsstadien. Erhöhte LH-Werte in der Kindheit gehen mit einem (früheren) Pubertätsbeginn einher.
* Übergewichtige Kinder treten früher als normalgewichtige Kinder in die Pubertät ein.
* Übergewichtige Kinder haben höhere LH- und FSH-Werte als normalgewichtige Kinder.
* Kinder aus niedrigen sozialen Schichten treten eher in die Pubertät ein als Kinder aus gehobenen sozialen Schichten.

(Studiendesign, Fallzahlbegründung, Datenaufbereitung, Analyseplan incl. Angaben zu statistischen Methoden)

* Prospektiv angelegte Kohortenstudie 🡪 Forschungsprojekt im Querschnittsdesign, restrospektiv
* U. a. mittels deskriptiver Statistik und Regressionsanalysen werden die Fragestellungen/Hypothesen in Absprache mit den zuständigen Biometrikern untersucht

- Verantwortlicher Biometriker:

Name: Diana Pietzner

Institution: LIFE Child

**7. Geplantes Arbeitsprogramm**

- Arbeitsablauf der wichtigsten Schritte mit Zeitdauer

- Zeitplan und wichtige Meilensteine (z. B.: Datensatz, Auswertung, Publikationsentwurf)

- zu erreichende Ergebnisse (z. B.: Publikation, Patentschrift, Drittmittelantrag)

**8. Geplante Publikationen**

Angestrebtes Journal:

Patente sind angestrebt?  JA NEIN noch unklar

**9. Beteiligte Partner / Autoren**

(Die Reihenfolge der Autoren in der Publikation muss hier noch nicht festgelegt werden, jedoch sollten **alle** Partner vor Einreichung der PV über das Vorhaben informiert sein und dem zugestimmt haben. Die Zustimmung ist auch per Mail an die LIFE-GS möglich.)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Name** | **Institution** | **Unterschrift** |
| **1**  verantwortlicher Antragsteller | Oelkers, Lea | Doktorandin LIFE Child |  |
| **2** | Prof. Dr. Kiess, Wieland | Kinder und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin |  |
| **3** | Prof. Dr. Kratzsch,  Jürgen | Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik |  |
| **4** | Pietzner, Diana  Vogel, Mandy  Weitere LIFE Child/IT Mitarbeiter nach Beteiligung | LIFE IT  LIFE IT |  |

Ggfs. weitere Zeilen einfügen

**10. Geplante Drittmittelanträge**

Ist auf der Basis dieses Projektes ein Drittmittelantrag vorgesehen/geplant?

NEIN  nicht absehbar JA

Wenn JA, wann?

Bei wem?

**B. Beschreibung der Daten**

(Wenn die Fragen 1 und/oder 2 mit „ja“ beantwortet werden, bitte immer eine ausgefüllte DQP-Liste als **Anhang** beifügen.)

**1. Werden Daten beantragt?** Ja  Nein

(Wenn „ja“ bitte Zustimmung der jeweiligen Assessmentverantwortlichen einholen.)

**2. Werden Labordaten beantragt?** Ja  Nein

(Wenn „ja“ bitte Zustimmung der Laborverantwortlichen einholen.)

|  |  |
| --- | --- |
| **3. Empfänger** | wie Antragsteller |
| Name, Vorname: |  |
| Organisation, Institut: |  |
| Anschrift: |  |
| Mail: |  |

**4. Beantragte Dauer der Datennutzung (voraussichtliche Projektlaufzeit)**

VON Bereitstellungsdatum BIS 12.2017

**5. Daten aus der Kohorte** (siehe Studienverzeichnis)

ADULT-Pilot

ADULT-Hauptstudie

ADULT MRT-Pilot

ADULT MRT-Hauptstudie

ADULT EEG-Pilot

ADULT EEG-Hauptstudie

HEART

CHILD-Health

CHILD-Pregnancy/Birth

CHILD-Obesity

CHILD-Depression

Pankreatitis

Kopf-Hals-Tumore

Feasibility-Studie, welche?

andere, welche?

mit anderen Partnern, welche? (z. B. IFB)

**6. Beschreibung der Stichprobe** - **Identifikation der Fälle**

- Ein- und Ausschlusskriterien (bitte spezifizieren):

Einschlusskriterien:

Kinder und Jugendliche der Kohorten A1 und B1 zwischen 0 und 18 Jahren

Daten, die bis zum Stichtag (Bereitstellungsdatum) erhoben wurden

Ausschlusskriterien:

Daten, die nach dem Stichtag erhoben wurden

Alter von über 18 Jahren

Schwangerschaft

Kranke Kinder (Medikamentenanamnese, persönliche Anamnese)

- Altersbereich der Probanden (bitte spezifizieren):

0 bis 18 Jahre

- T-Zeitpunkte (bitte spezifizieren):

Basisuntersuchung

- Weitere Filterbedingungen:

- Fallzahl:

Maximal verfügbare

**7. Festlegung der Merkmale (Auswahl der Items/Assessments aus der DQP-Liste)**

Liste der Merkmale und Begründung für primäre Zielgrößen (ZG) und für Kofaktoren (KF) ist als Anhang beigefügt.

Hinweis: Es ist aufgrund der Fragestellung der PV unbedingt eine spezifische Begründung für die Notwendigkeit der Anforderung der Merkmale zu geben, getrennt für primäre Zielgrößen, Kofaktoren, für die adjustiert werden muss und weitere Kofaktoren.

**8. Herausgabe der Daten mit LIFE-Probanden-Pseudonym (SIC)**

Hinweis: Die Herausgabe der Daten erfolgt standardmäßig mit projektbezogenem sekundärem Pseudonym.

Es wird ausnahmsweise die Freigabe der Daten mit primärem LIFE-Probanden-Pseudonym (SIC) beantragt.

Hinweis: Die Freigabe der Daten mit LIFE-Probanden-Pseudonym (SIC) ist ausführlich zu begründen. Der Freigabe wird nur zugestimmt, wenn der verantwortliche Antragsteller Daten erhoben hat, deren Überführung in die LIFE-Forschungsdatenbank aus logistischen oder wissenschaftlichen Gründen nicht oder nur mit unvertretbar hohem Aufwand möglich ist. Der verantwortliche Antragsteller versichert, die Daten ausschließlich für die beantragte Projektvereinbarung zu nutzen und nicht an Dritte weiterzugeben.

Unterschrift des verantwortlichen Antragstellers:

**9. Rückgabe der Daten und der entstandenen Derivate an die Forschungsdatenbank**

Liste der voraussichtlich entstehenden Derivate ist beigefügt.

Die Rückgabe der Daten und die Bereitstellung der entstandenen Derivate erfolgt durch den verantwortlichen Antragsteller voraussichtlich bis:

**C. Beschreibung zusätzlicher Laboranalytik**

**1. Werden Messungen an Proben zusätzlich beantragt?**  JA NEIN

Begründung:

(Wenn „ja“ ist die **gemeinsame** Einreichung der PV mit den Laborverantwortlichen und die Bestätigung der Finanzierung unter Angabe der Finanzierungsquelle für die Aktivierung der PV bindend.)

|  |  |
| --- | --- |
| **3. Empfänger der Proben** | wie Antragsteller |
| Name, Vorname: |  |
| Organisation, Institut: |  |
| Anschrift: |  |
| E-Mail: |  |

**4. Beschreibung angeforderten Probenmaterials**

- Ein- und Ausschlusskriterien (genau zu spezifizieren für Datenbankabfrage):

- T-Zeitpunkte (bitte spezifizieren):

- Weitere Filterbedingungen:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Kohorte | Fallzahl | Parameter | Probenmaterial | | |
|  |  |  | Art | Menge pro Proband | Konzentration |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

(Die Verfügbarkeit des vorgesehenen Probenmaterials ist vor Einreichung des Proposals zu prüfen.)

**7. Laboranalytik**

|  |  |
| --- | --- |
| Labormethode | Verantwortlicher Laborpartner |
| Klinische Chemie | mit |
| Massenspektrometrie | mit |
| Cytometrie | mit |
| Transskriptom  ARRAY  PCR  Seq | mit |
| Genotypisierung  ARRAY  PCR  Seq | mit |
| Epigenetik | mit |
| Andere: | mit |

Bei externen Laborpartnern muss ein Material Transfer Agreement “out“ ausgefüllt und an die LIFE-Geschäftsstelle gesendet werden. Bitte beachten Sie, dass aus rechtlichen und ethischen Gründen eine Analyse von LIFE-Proben bei Industriepartnern vor Einreichung der PV unbedingter Rücksprachen mit der Geschäftsstelle bedarf.

**D. Unterschriften**

Verantwortlicher Antragsteller und weiterer Ansprechpartner:

Kohortenleiter:

Laborverantwortlicher:

LIFE-GS:

LIFE-Vorstand:

**E. Anlagen**

Projektbezogene Publikationsliste

DQP-Liste

Liste der voraussichtlich entstehenden Derivate

Zeit- und Arbeitsplan, Exposé zum Dissertationsvorhaben