**Projektantrag Promotionsförderung**

Pädiatrische LH- und FSH- Referenzwerte und Bezüge zu

anthropometrischen/Soziodemographischen Merkmalen

**Projektantrag**

1. Zusammenfassung (maximal eine halbe Seite)

Führen Sie hier bitte aus, in welchem (medizinischen) Zusammenhang das Projekt steht, welche konkrete Frage

mit welchen Methoden unter welcher Hypothese bearbeitet werden soll.

2. Einführung und Fragestellung (maximal eine halbe Seite)

Bitte erklären Sie den Kontext Ihres Projektantrages an dieser Stelle und formulieren Sie konkrete Hypothesen

und Fragestellungen.

3. Stand der Forschung (maximal eineinhalb Seiten)

Bitte gehen Sie hier auf die wichtigen Schlüsselpublikationen Ihres Themas ein, aus denen sich Ihre Frage ableitet.

Stellen Sie bitte ans Ende eine Liste der von Ihnen angesprochenen Referenzen.

4. Eigene Vorarbeiten (zwei Seiten)

Bitte beschreiben Sie hier die wichtigen Vorarbeiten Ihrer Arbeitsgruppe und stellen Sie aber auch detailliert dar,

wann Sie mit Ihrer Arbeit begonnen, welche Methoden Sie bereits erlernt und ob Sie bereits Resultate gewonnen

haben.

5. Projektbeschreibung (zwei Seiten)

Bitte beschreiben Sie hier das Projekt mit den entscheidenden Meilensteinen (Arbeitsprogramm, Studienplan)

und dem zeitlichen Verlauf. Falls eine Dienstreise in Verbindung mit dem Projekt geplant ist, bitte eine Kostenkalkulation

beifügen.

1. **Zusammenfassung**

Die sexuelle Entwicklung von Kindern und Jugendlichen wird maßgeblich durch das Hormon GnRH ausgelöst, welches in der Hypophyse die Freisetzung der Gonadotropine LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon) bewirkt. LH und FSH wirken auf Hoden und Eierstöcke, die die eigentliche Geschlechtshormone Testosteron und Östradiol produzieren. LH und FSH sind damit wichtige Botenstoffe bei der Auslösung der Pubertät sowie insgesamt bei der körperlichen und sexuellen Entwicklung. Referenzwerte helfen bei der Einschätzung dieser Entwicklung und können Hinweise auf Erkrankungen und bestimmte Lebensumstände geben. Die Lebensumstände haben sich in den vergangenen 100 Jahren drastisch verändert, so stellt beispielsweise Adipositas heutzutage ein weltweites Problem dar. Kinder/Jugendliche treten heutzutage früher in die Pubertät ein als noch vor 100 Jahren. Die genaue Ursache für einen früheren Pubertätseintritt ist noch nicht hinreichend geklärt.

Ziel des Forschungsvorhabens ist es, im Rahmen des Leipziger Forschungzentrums für Zivilisationskrankheiten (LIFE) pädiatrische Referenzwerte für LH und FSH zu erheben und Aussagen über mögliche Zusammenhänge zwischen den Gonadotropinwerten (bzw. der Reifeentwicklung) und Adipositas und dem sozioökonomischen Status zu treffen.

Folgende wissenschaftliche Fragestellungen sollen dabei bearbeitet werden: Inwiefern kann man eine Korrelation zwischen den LH-/FSH-Werten und den Pubertätsstadien erkennen? Was für eine Rolle spielt Adipositas in Bezug auf die LH-/FSH-Werte und auf den Pubertätseintritt? Inwiefern kann man einen Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status und dem Pubertätseintritt erkennen?

Ich plane eine statistische Auswertung der LH- und FSH-Konzentrationen in Bezug auf (u.a.) Alter, Geschlecht, Pubertätsstadien, BMI und sozioökonomischen Status. Dabei werden Daten verschiedener LIFE-Child-Kohorten (normalgewichtig und übergewichtig) ausgewertet. Da auch Kofaktoren eine Rolle spielen können, werde ich bei der Auswertung zusätzlich Estradiol, SHBG, DHEAS und Testosteron berücksichtigen. Es handelt sich um eine retrospektive Studie im Querschnittsdesgin. Ich hoffe mit meiner Studie einen Beitrag zur Erforschung und Auswirkung der Zivilisationskrankheit Adipositas sowie zum besseren Verständnis und Umgang mit einer immer früher einsetzenden Reifeentwicklung leisten zu können.

1. **Einführung & Fragestellung**

Meine Doktorarbeit findet im Rahmen des Leipziger Forschungszentrums für Zivilisationskrankheiten „LIFE“ statt. Dabei wird es um die Bearbeitung folgender Hypothesen gehen:

 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: Bei LIFE handelt es sich um eine prospektiv angelegte Kohortenstudie. Die angeforderten Daten werde ich in meinem Forschungsprojekt im Querschnittsdesign restrospektiv auswerten. Die Reifeentwicklung von Kinder und Jugendlichen ist ein multifaktorielles Geschehen und untersteht zahlreichen Einflüssen von pränatal bis ins Erwachsenenalter. Meine Arbeit soll einen Beitrag leisten sowohl zum besseren Verständnis und Einschätzung der Reifeentwicklung als auch im Rahmen des weltweiten Problems Adipositas.

1. ***Einführung und Fragestellung***

*Die Sexualhormone LH (Luteinisierendens Hormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon) spielen eine tragende Rolle bei der körperlichen und sexuellen Entwicklung Kinder und Jugendlicher. Referenzwerte für LH und FSH sollten aufgrund der Variation unterschiedlicher Analyseverfahren plattformspezifisch erhoben werden. Abgesehen vom ersten Lebensjahr, während dessen es im Rahmen der sog. Minipubertät zu erhöhten Gonadotropinwerten kommt steigen die Werte mit Einsetzten der Pubertät an und sind bei Mädchen/Frauen mit Einsetzen der Periode stark zyklusabhängig. In Deutschland gibt es fast 2 Millionen übergewichtige Kinder, Adipositas stellt ein weltweites gesundheitliches Problem dar und geht mit Veränderungen der Entwicklung einher. Das mediane Menarchealter bei Mädchen ist in den letzten 100 Jahren um 2Jahre auf 12,8 Jahre gesunken. Es gibt Hinweise darauf, dass Übergewicht sich auf Pubertätsbeginn einschließlich der hormonellen Parameter auswirkt, worin der genaue Mechanismus liegt, ist allerding noch unklar. LH und FSH könnten dabei eine Rolle spielen. Sowohl steigende Fettleibigkeit als auch ein früheres Menarchealter gehen mit steigenden Gesundheitsrisiken einher. Auch gibt es Hinweise darauf, dass der sozioökonomische Status Einfluss auf die Pubertät hat.*

*LH und FSH sind somit zum einen wichtige Parameter zur Einschätzung der körperlichen/sexuellen Entwicklung, zum anderen könnten sie uns Hinweise auf Zusammenhänge zwischen dem weltweiten Problem Adipositas und veränderter sexueller Reifung geben. Diese Hinweise könnten auch im Rahmen der Einschätzung gesundheitlicher Risiken wichtig sein.*

1. **Stand der Forschung**

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.

1. **Eigene Vorarbeiten**

|  |  |
| --- | --- |
| März – Juli 2016 (SS 2016) |  |
| Vorarbeiten | * Literaturrecherchen * Kurse zum wissenschaftlichen Arbeiten * Erarbeitung und Konkretisierung der Fragestellung * Konzeption eines im Verlauf erweiterbaren Exposés |
| August-September 2016 (Vorlesungsfreie Zeit) |  |
| August | * Praktikum in der LIFE-Child-Ambulanz (5 Wochen) * Vortrag in der „wissenschaftlichen Teamrunde“ von LIFE (Vorstellung des Projekts) * Einreichung der Projektvereinbarung |
| September 2016 | * Bewilligung des Projektes durch LIFE und Bereitstellung der angeforderten Daten * Erste „Säuberungen“ der Daten |
| Oktober 2016 -Januar 2017 (WS 16/17) |  |
| Wintersemester | * Literaturrecherche * Datensäuberung * Projektantrag Promotionsförderung |
| Februar – März 2017 (vorlesungsfreie Zeit) |  |
| Ab Februar 2017 | * Praktikum in der LIFE-Child-Ambulanz (3 Wochen) |
| Statistische Datenauswertung | * Einarbeitung in R * Auswertung der LIFE-Daten * Dokumentation der Materialien, Methoden und Ergebnisse |

Die wichtigsten Vorarbeiten bestanden in der Recherche zur Fragestellung, in der Erarbeitung eines Exposés und einer „Projektvereinbarung“ mit LIFE. Hierbei war vor allem Eigeninitiative gefragt. Die Fragestellung sowie die Vorgehensweise waren nicht klar vorgegeben, sodass ich erst durch intensive Literaturrecherche, aber auch durch viele Diskussionen mit anderen Doktoranden die Fragestellung und das „grobe“ Vorgehen entwickeln konnte. Rückversichernd finden Gespräche und Diskussionen mit Herrn Prof. Dr. Kiess sowie Herrn Prof. Dr. Kratzsch statt. Zudem belegte ich Kurse zum wissenschaftlichen Recherchieren und Schreiben. Im Sommer 2016 machte ich begleitend zur Arbeit am Promotionsprojekt ein 5wöchiges Praktikum in der LIFE-Child-Ambulanz. Während dieser Zeit half ich bei der Datenerhebung der Ambulanz mit und konnte nebenbei einen Vortrag zur Vorstellung meines Projektes bei LIFE vorbereiten. Die Teamarbeit in der Ambulanz als auch die Arbeit mit den Kindern hat mir große Freude bereitet. Auch war es in dieser Zeit möglich, mich mit anderen Doktoranden auszutauschen, Ideen zu sammeln und sich gegenseitig zu inspirieren, zu helfen und zu vernetzen. Teilweise konnten wir unsere Projekte annähern und verbinden. Auch jetzt besteht reger Kontakt zu anderen Doktoranden. Bei meiner Arbeit in der Studienambulanz half ich bei der Erhebung der Daten des allgemeinen Datenpools mit und konnte im Zuge dessen auch meine Daten, die ich angefordert habe, besser einschätzen und interpretieren lernen: Wie kommen die Daten zustande? Unter welchen Voraussetzungen? Wie werden beispielsweise die sozioökonomischen Daten im Winkler-Index zusammengefasst? Wöchentlich findet die „wissenschaftliche Teamrunde“ statt, im Rahmen derer auch ich mein Projekt im August mit einem Vortrag und anschließender Diskussion vorstellen und hinterfragen konnte. Im September 2016 wurde mein Projektantrag bei LIFE genehmigt, die angeforderten Daten wurden mir zu Verfügung gestellt. Die Daten entstammen einer prospektiv angelegten Kohortenstudie und sollen im Querschnittsdesign retrospektiv mittels deskriptiver Statistik und Regressionsanalysen betrachtet werden. Während des laufenden Semesters (Oktober 2017- Ende Januar 2017) war und ist es mir leider nicht möglich, neben kleineren Arbeiten intensiv an meinem Projekt weiterzuarbeiten. Im Februar und März folgt dann ein weiteres Praktikum in der LIFE-Child-Ambulanz, zudem werde ich nach Beendigung der Datensäuberung mit der statistischen Auswertung, in Absprache mit den zuständigen Biometrikern, beginnen.

**5. Projektbeschreibung**

Das Projekt ist eine statistische Doktorarbeit im Rahmen der Forschung vom Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen“ (LIFE) der Universität Leipzig. Betreut wird das Projekt durch Herrn Prof. Kiess und Herrn Prof. Kratzsch. Um mich intensiv in das Projekt zu vertiefen, werde ich im folgenden Sommersemester (April-September 2017) ein Urlaubssemester zu beantragen. Die bisherigen Vorarbeiten/Meilensteine und weitere Arbeitsschritte sind unter „eigene Vorarbeiten“ aufgelistet und hier noch ergänzt:

|  |  |
| --- | --- |
| März – Juli 2016 (SS 2016) |  |
| Vorarbeiten | * Literaturrecherchen * Kurse zum wissenschaftlichen Arbeiten * **Erarbeitung und Konkretisierung der Fragestellung** * Konzeption eines im Verlauf erweiterbaren **Exposés** |
| August-September 2016 (Vorlesungsfreie Zeit) |  |
| August | * Praktikum in der LIFE-Child-Ambulanz (5 Wochen) * **Vortrag** in der „wissenschaftlichen Teamrunde“ von LIFE (Vorstellung des Projekts) * Einreichung der **Projektvereinbarung** |
| September 2016 | * **Bewilligung des Projektes** durch LIFE und Bereitstellung der angeforderten Daten * Erste „Säuberungen“ der Daten |
| Oktober 2016 -Januar 2017 (WS 16/17) |  |
| Wintersemester | * Literaturrecherche * Datensäuberung * Projektantrag Promotionsförderung |
| **Weitere geplante Projektdauer: 8 Monate** | |
| Februar – März 2017 (vorlesungsfreie Zeit) |  |
| Ab Februar 2017 | * Praktikum in der LIFE-Child-Ambulanz (3 Wochen) * Säuberung der Daten, Rücksprache und Feedback * Einarbeitung in Statistikprogramm R |
| März, April– September 2017 (Freisemester) |  |
| Statistische Datenauswertung | * Säuberung der Daten * Einarbeitung in R * Statistischen Entwurf entwickeln, Rücksprache * Auswertung der LIFE-Daten * Dokumentation der Materialien Methoden und Ergebnisse * Laufende Recherche * Weiterer Vortrag in der „wissenschaftlichen Teamrunde“: Vorstellung der Ergebnisse und Feedback/Kritik |
| Verfassen der Dissertationsarbeit | * Erstes Schreiben:   + Entwurf verfassen   + Laufende Literaturrecherche   + An Doktorvater: Rücksprache, Feedback * Überarbeitung |

Um mich intensiv in das Projekt zu vertiefen, werde ich im folgenden Sommersemester (April-September 2017) ein Urlaubssemester zu beantragen.

**Kostenkalkulation**

|  |  |
| --- | --- |
| Monatliches Stipendium für ein von Lehrveranstaltungen freigestelltes Semester:  6 Monate: April-September | 6x600€ = 3600€ |
| Reisekosten: bisher keine geplanten Konferenzbesuche | ----- |

Fragen:

* Statistische Begriffe: LMS-Methode nach Cole (Perzentilen) für Referenzwerte?
* Andere Begriffe:

Sehr geehrter Hr. Prof. Kiess,

ich möchte Sie kurz über den Stand meines Projektes informieren. Während des laufenden Semesters schaffe ich leider (!) nicht viel. Intensiv weiterarbeiten werde ich ab Februar. Die Semesterferien stehen für die Doktorarbeit zur Verfügung, im Februar werde ich zudem wieder in der Studienambulanz arbeiten. Je nachdem, wie ich im Februar und März vorankomme, plane ich, das nächste Semester für die Doktorarbeit auszusetzen. Ich bewerbe mich für diesen Zeitraum für eine Promotionsförderung und bereite gerade den Antrag dafür vor.