



Antrag auf Übergabe und Nutzung von Daten aus der NAKO Gesundheitsstudie

Vorgangsschlüssel: NAKO-664

Web: <https://transfer.nako.de/transfer/my/managerequest?id=1274>

Nutzungsverfahren : Nutzungsanzeige (nur NAKO-Studienzentren)

Stichwörter: SARS-CoV-2, Infektionsanfälligkeit, Atemwegsinfektionen, omics

I Antrag

(0) Zuordnung

regulärer Nutzungsantrag / reguläre Nutzungsanzeige

(1) Vorgangsschlüssel des alten Antrags

-

(2) Datum der Antragstellung / Anzeige

08.02.2022

(3) Titel des Vorhabens

Determinanten und Folgen von sowie Impfungen gegen Infektionskrankheiten: Auswertungen der L3-Studie „ZIFCO (Integrierte Infektionsforschungskohorte des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) in der NAKO Gesundheitsstudie)“ und der L3 –Studie

(4) Hauptantragsteller*in

Name: Irina Janzen

Einrichtung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Institut: -

Abteilung: -

Straße und Hausnummer: Inhoffenstr. 7

Adresszusatz: -
PLZ, Ort: 38124, Braunschweig
Telefonnummer: 0531 61810
Fax-Nr.: -
E-Mail: Irina.Janzen@helmholtz-hzi.de

(5) Mitantragsteller*innen

Name: Dr. med. Stefanie Castell
Einrichtung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
Institut: -
Abteilung: Abteilung für Epidemiologie
Straße und Hausnummer: Inhoffenstr. 7
Adresszusatz: -
PLZ, Ort: 38124, Braunschweig
Telefonnummer: 0531-6181-3104
Fax-Nr.: -
E-Mail: stefanie.castell@helmholtz-hzi.de

(6) Personen, die Zugriff auf die Daten benötigen

Name: Irina Janzen
Einrichtung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
Institut: -
Abteilung: -
Straße und Hausnummer: Inhoffenstr. 7
Adresszusatz: -
PLZ, Ort: 38124, Braunschweig
Telefonnummer: 0531 61810
Fax-Nr.: -
E-Mail: Irina.Janzen@helmholtz-hzi.de

Name: Jana-Kristin Heise
Einrichtung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
Institut: -
Abteilung: Epidemiologie
Straße und Hausnummer: Inhoffenstraße 7
Adresszusatz: -
PLZ, Ort: 38124, Braunschweig
Telefonnummer: 0531-6181-3141
Fax-Nr.: -
E-Mail: Jana-Kristin.Heise@helmholtz-hzi.de

Name: Manuela Harries

Einrichtung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Institut: -

Abteilung: EPID

Straße und Hausnummer: Inhoffenstraße 7

Adresszusatz: -

PLZ, Ort: 38124, Braunschweig

Telefonnummer: 0531/6181-3126

Fax-Nr.: -

E-Mail: Manuela.Harries@helmholtz-hzi.de

Name: Dr. Monika Strengert

Einrichtung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Institut: -

Abteilung: -

Straße und Hausnummer: Inhoffenstrasse 7

Adresszusatz: -

PLZ, Ort: 38124, Braunschweig

Telefonnummer: +4953161813103

Fax-Nr.: -

E-Mail: Monika.Strengert@helmholtz-hzi.de

Name: Dr. Berit Lange

Einrichtung: HZI

Institut: -

Abteilung: Epidemiologie

Straße und Hausnummer: Inhoffenstr.7

Adresszusatz: -

PLZ, Ort: 38124, Braunschweig

Telefonnummer: 0531-6181 3110

Fax-Nr.: -

E-Mail: Berit.Lange@helmholtz-hzi.de

Name: Dr. med. Stefanie Castell

Einrichtung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Institut: -

Abteilung: Abteilung für Epidemiologie

Straße und Hausnummer: Inhoffenstr. 7

Adresszusatz: -

PLZ, Ort: 38124, Braunschweig

Telefonnummer: 0531-6181-3104

Fax-Nr.: -

E-Mail: stefanie.castell@helmholtz-hzi.de

Name: Dr. Nicole Schneiderhan-Marra

Einrichtung: NMI Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen

Institut: -

Abteilung: Biochemie

Straße und Hausnummer: Markwiesenstrasse 55

Adresszusatz: -

PLZ, Ort: 72770, Reutlingen

Telefonnummer: +49-(0)7121-51530-815

Fax-Nr.: -

E-Mail: Nicole.Schneiderhan@nmi.de

Name: Prof. Dr. Thomas Illig

Einrichtung: Medizinische Hochschule Hannover

Institut: -

Abteilung: Hannover Unified Biobank

Straße und Hausnummer: Carl-Neuberg-Str. 1

Adresszusatz: -

PLZ, Ort: 30625, Hannover

Telefonnummer: 0511-5350 8450

Fax-Nr.: -

E-Mail: Illig.Thomas@mh-hannover.de

Name: Dr. med. Bernd Auber

Einrichtung: Medizinische Hochschule Hannover

Institut: Institut für Humangenetik

Abteilung: -

Straße und Hausnummer: Carl-Neuberg-Str. 1

Adresszusatz: -

PLZ, Ort: 30625, Hannover

Telefonnummer: 05115328719

Fax-Nr.: -

E-Mail: Auber.Bernd@mh-hannover.de

Name: Prof. Dr. Carlos Alberto Guzmán

Einrichtung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Institut: -

Abteilung: -

Straße und Hausnummer: Inhoffenstrasse 7

Adresszusatz: -

PLZ, Ort: 38124, Braunschweig

Telefonnummer: +49-531-61814600

Fax-Nr.: -

E-Mail: CarlosAlberto.Guzman@helmholtz-hzi.de

Name: Dr. Stephanie Trittel

Einrichtung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Institut: -

Abteilung: -

Straße und Hausnummer: Inhoffenstraße 7a

Adresszusatz: -

PLZ, Ort: 30938, Braunschweig

Telefonnummer: 053161814609

Fax-Nr.: -

E-Mail: Stephanie.Trittel@helmholtz-hzi.de

Name: Prof. Dr. Frank Klawonn

Einrichtung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Institut: SFPR

Abteilung: CPRO

Straße und Hausnummer: Inhoffenstraße 7

Adresszusatz: -

PLZ, Ort: 38124, Braunschweig

Telefonnummer: 0531 6181-3017

Fax-Nr.: -

E-Mail: frank.klawonn@helmholtz-hzi.de

Name: Prof. Dr. Alice McHardy

Einrichtung: HZI

Institut: -

Abteilung: -

Straße und Hausnummer: Inhoffenstraße 7

Adresszusatz: -

PLZ, Ort: 38124, Braunschweig

Telefonnummer: 053139155270

Fax-Nr.: -

E-Mail: alice.mchardy@helmholtz-hzi.de

Name: Prof. Dr. Lothar Jänsch

Einrichtung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH

Institut: -

Abteilung: CPRO

Straße und Hausnummer: Inhoffenstr.

Adresszusatz: 7

PLZ, Ort: 38124, Braunschweig

Telefonnummer: 053161813030

Fax-Nr.: -

E-Mail: lothar.jaensch@helmholtz-hzi.de

Name: Dr. Antoine-Emmanuel Saliba

Einrichtung: Helmholtz Institut für RNA-basierte Infektionsforschung

Institut: -

Abteilung: -

Straße und Hausnummer: Josef-Schneider-Str. 2/D15

Adresszusatz: -

PLZ, Ort: 97080, Würzburg

Telefonnummer: 0931318134

Fax-Nr.: -

E-Mail: emmanuel.saliba@helmholtz-hiri.de

Name: Dr. Tobias Kerrinnes

Einrichtung: Helmholtz Institut für RNA-basierte Infektionsforschung

Institut: -

Abteilung: -

Straße und Hausnummer: Josef-Schneider-Str. 2/D15

Adresszusatz: -

PLZ, Ort: 97080, Würzburg

Telefonnummer: +49(0)9313183639

Fax-Nr.: -

E-Mail: tobias.kerrinnes@helmholtz-hiri.de

Name: Katrina Norwood

Einrichtung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Institut: -

Abteilung: -

Straße und Hausnummer: Rebenring 56

Adresszusatz: -

PLZ, Ort: 38106, Braunschweig

Telefonnummer: +49053139155100

Fax-Nr.: -

E-Mail: Katrina.Norwood@helmholtz-hzi.de

(7) Bemerkungen seitens der Studie

-

(8) Bemerkung seitens der Antragstellenden

Es sollen die Daten zweier L3-Projekte (ZIFCO und MuSPAD) des Studienzentrums Hannover, deren Studienpopulationen sich überschneiden, einerseits einzeln ausgewertet werden, andererseits zusammengeführt werden, um in einem mehr-schichtigen Ansatz Determinanten und Folgen von Infektionskrankheiten sowie Infektanfälligkeit bestmöglich abbilden zu können. Dabei ergeben sich verschiedene Themenkomplexe.

Zusätzlich zu den im Transferhub angezeigten Variablen benötigen wir auch das Datum der Zweituntersuchung im Studienzentrum, um präpandemische Blutentnahmen von pandemischen zu unterscheiden. Da es sich um pandemie-bezogene Auswertungen handelt, benötigen wir nach Möglichkeit auch das Ergebnis des Sars-Cov-2 Serostatus (Siemens-Test) der Serumsofortanalyse. Die beantragten Carotis-Variablen beziehen sich auf das L3-ZIFCO-Projekt.

Der Datentransfer erfolgt dabei in mehreren Phasen:

1. Zeitnahe Übergabe der Daten aus den beiden L3-Projekten an das ZDM (HZI -> ZDM). Mergen der beiden Datensätze im ZDM und Ergänzung der beantragten Variablen aus der NAKO Basisuntersuchung und den pandemie-bezogenen Fragebögen. (Rück-) Übermittlung des Datensatzes vom ZDM an das HZI.
2. Parallel: 2022 Messung der omics Layer (Projekt „ZIFCO“), Übermittlung der Ergebnisse an das ZDM nach Fertigstellung und Qualitätssicherung (HZI -> ZDM). Mergen mit Datensatz 1 und erneute Rückübermittlung.

(9) Zustimmungserklärung

Ich habe die Nutzungsordnung gelesen und verstanden. Mir ist bewusst, dass diese die Grundlage für den Antrag und alle darauf folgenden Prozesse darstellt.

II Vorhabenbeschreibung

(10) Zusammenfassung

Im Rahmen der Level 3 Studie „MuSPAD in NAKO“ (Integration der Multilokale und Serielle Prävalenzstudie zu Antikörpern gegen SARS-2-Coronavirus in Deutschland (MuSPAD) in die NAKO Gesundheitsstudie“ wurden im Juni und Juli 2021 ca. 3.000 NAKO Proband:innen aus dem SZ Hannover hinsichtlich SARS-CoV-2 Antikörperstatus untersucht sowie zu Aspekten bzgl COVID-19 befragt. Im Rahmen der L3 Studie „ZIFCO - Integrierte Infektionsforschungskohorte des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) in der NAKO Gesundheitsstudie“ wurden bis einschließlich Januar 2022 etwa 1.000 Teilnehmer:innen rekrutiert, die über einen längeren Zeitraum hinsichtlich des Auftretens von Infektionssymptomen (respiratorisch, gastrointestinal, urogenital) berichten. Teilnehmer:innen mit Symptomen eines Atemwegsinfekts entnehmen sich selbst Nasenabstriche .

Die Studienpopulationen beider in die NAKO integrierten L3-Projekte überschneiden sich (n: ca. 350), sodass eine Fragestellung durch die Kombination der Daten aus den verschiedenen Quellen analysiert werden kann.

Es sollten fünf Themenfelder untersucht werden: 1. Life-Style, medizinische und soziodemographische Faktoren sowie multi-omics Profile als Determinanten von Infektionen und Infektions-/Impfresponse; 2. Einfluss von Lifestyle, medizinischen und soziodemographischen Faktoren auf Omics-Muster bzw. immunologische Einzelvariablen; 3. Life-Style-Faktoren und Impfungen als Determinanten des SARS-CoV-2-Serostatus und pandemie-bedingten Verhaltens; 4. Determinanten für Ergebnisse des des ACE2-RBD-Kompetitionsassay; 5. Infektionsbezogene Determinanten von Carotisplaques bzw. –intima media – Dicke. Die Anzeige möchte damit einen Beitrag zur Sars-CoV-2 Forschung leisten, insbesondere unter Berücksichtigung von multi-omics Biomarkermustern.

(11) Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Anzeige soll der Bearbeitung inhaltlicher Fragestellungen zu akuten respiratorischen Infektionen, zu Fragestellungen im Kontext von SARS-CoV-2 Serostatus und allgemeiner Infektanfälligkeit in der NAKO Gesundheitsstudie dienen. Teil der Entwicklung von Präventionsstrategien gegen die SARS-Cov-2 Infektionen sind Kenntnisse über und Charakterisierungen von Immunantworten und Impfeffizienz. Zur Durchführung der entsprechenden Analysen wird eine differentielle Multiplex-Serologie genutzt und angewendet. Auf diese Weise kann eine große Anzahl von Proben parallel und mit effizienter Ressourcennutzung (geringer Materialverbrauch) analysiert werden. Ein wichtiger Nutzeffekt der differentiellen Multiplex-Serologie ist, dass sie zwischen natürlichen und impfinduzierten Immunantworten (Wagner et al., 2020) unterscheiden kann. Voraussetzung für einen individualisierten Impfansatz ist ein detailliertes Verständnis der Vielfalt der individuellen Immunität und deren Zusammenspiel mit genetischen Veranlagungen, klinischen, umweltbedingten und veränderbaren individuellen Faktoren im Hinblick auf die Infektanfälligkeit. Damit kann perspektivisch ein Konzept einer individualisierten Impfstrategie mit enormem Potenzial für mehr Sicherheit, Effizienz und Effektivität eingeführt werden (Bragazzi et al. 2018, Poland et al. 2018).

Die bereits veröffentlichten Ergebnisse zur bundesweiten Studie MuSPAD (Gorny et al. 2021) schätzen regionale und altersspezifische SARS-CoV2-Seroprävalenzen und der Untererfassung in unterschiedlichen Phasen der Pandemie. Im Rahmen von „MuSPAD in NAKO“ ist es möglich, diese Schätzungen zu einem späteren Pandemiezeitpunkt darzustellen und weitere Determinanten der Seropositivität durch ergänzende Daten der NAKO Gesundheitsstudie zu explorieren.

(12) Fragestellungen und Ziele

Alle im Folgenden genannten Analysen sind explorativ zu verstehen.

Themenkomplex A: Life-Style, medizinische und soziodemographische Faktoren sowie multi-omics Profile als Determinanten von Infektanfälligkeit, Atemwegsinfektionen, Infektions- und Impfresponse

Ziel dieses Themenkomplexes ist es, Multi-Omics-Profile für die Anfälligkeit für Infektionen (insbesondere der Atemwege) (Outcome 1) und die Präsenz und Stärke der neutralisierenden Antikörper nach SARS-Cov2-Infektion bzw. –Impfung (Outcome 2) zu identifizieren und zu analysieren. Dazu werden Daten, z.B. zu akuten respiratorischen Infektionen (ARI), über Prospektive Monitoring und Management-App (PIA) im Rahmen des L3-Projektes ZIFCO (<https://info-pia.de/projekte/zifco/>) erfasst (Outcome 1) und mit weiteren Daten der NAKO Gesundheitsstudie (<https://nako.de/>) sowie umfassenden Analysen von Bioproben des L3-Projektes ZIFCO in Verbindung gesetzt. Für Outcome 2 werden Daten des L3-Projektes Integration der Multilokale und Serielle Prävalenzstudie zu Antikörpern gegen SARS-2-Coronavirus in Deutschland (MuSPAD) in die NAKO Gesundheitsstudie am Standort Hannover verwendet; die Untersuchung der Einflussvariablen ist konzeptionell identisch zu Outcome 1. Wir wollen in diesem Themenkomplex das Prädiktionspotential von molekularen Biomarkern unter Verwendung von Immunzellen und weiteren Ansätzen, z.B. aus der Proteomik untersuchen. Gleichzeitig fließen durch die Daten der NAKO Gesundheitsstudie Informationen zu individuellen Verhaltensweisen, z.B. zu Bewegung, in die statistischen Modelle ein.

Die serologische Charakterisierung der Teilnehmer:innen (Outcome 2) erhalten wir durch das ebenfalls in die NAKO integrierte L3-Projekt MuSPAD. Am Standort Hannover wurde die Studie MuSPAD vom 16.6.2021 bis

13.7.2021 durchgeführt. Grundsätzlich hat die Studie „MuSPAD“ in Deutschland verschiedene Standorte, die jedoch nicht Teil der NAKO Gesundheitsstudie sind.

Die zur Beantwortung der Forschungsfragen notwendigen Daten inkl. Bioproben werden im Rahmen der Studie „ZIFCO - integrierte Infektionsforschungskohorte des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) in der NAKO Gesundheitsstudie“ generiert. ZIFCO wird seit Oktober 2019 ebenfalls als L3 Projekt im Studienzentrum Hannover durchgeführt und untersucht das Auftreten von transienten Infektionskrankheiten in einer Kohorte von mehr als 1000 Teilnehmer:innen der NAKO Gesundheitsstudie inklusive der Analyse von Bioproben wie Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) und Selbstentnahme von symptomatischen Nasenabstrichen. Die Ergebnisse der virologischen Laboranalysen der Nasenabstriche werden im Rahmen des L3-Projektes ZIFCO beim Auftreten bestimmter ARI-Symptome getriggert und liegen dem HZI im Studienverlauf bereits vor. Die Berücksichtigung dieser Ergebnisse im Kontext von Outcome 1 ermöglicht eine Sensitivitätsanalyse, nämlich primär die Analyse von Infektanfälligkeit basierend auf selbst-gemeldeten ARI (Outcome 1a), dann basierend auf allen selbst-gemeldeten transienten Infektionen, d.h. inkl. akuten gastrointestinalen und urogenitalen Infektionen (Outcome 1b) und drittens basierend auf Laborergebnissen der symptomatischen Nasenabstriche (Outcome 1c).

Als Einflussfaktoren auf die genannten Outcomes soll mittels Daten der NAKO Gesundheitsstudie untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß soziodemographische oder medizinische Charakteristika (z.B. BMI, Bluthochdruck, Asthma, COPD, Impfungen), Life-Style Faktoren (z.B. Alkoholkonsum, Rauchen, Schlaf, Bewegung) oder psychoimmunologisch wirksame Faktoren (z.B. Persönlichkeit, Stress, Depression) bzw. Muster dieser Variablen Einfluss auf Infektanfälligkeit (Outcome 1) bzw. Präsenz und Stärke der neutralisierenden Antikörper nach SARS-CoV-2-Infektion bzw. –Impfung (Outcome 2) ausüben. Die Variablen des Touchscreens-Infektionsfragebogen werden beantragt, um die Klassifikation als „(nicht) infektanfällig“ mittels Infektionsfragebogen zu überprüfen. Andere Ergebnisse (Daten und Laboranalysen) der Teilnehmenden an der Studie „ZIFCO“, die auch an der Studie „Muspap in NAKO“ teilgenommen haben, werden im Rahmen der Auswertungen und Publikationen der Studie „ZIFCO“ überwiegend deskriptiv verwenden (z.B. Serostatus SARS-CoV-2 und Impfungen), bspw. um die Studienpopulation zu beschreiben. Für Outcome 2 ist das Mergen der Datensätze aus den beiden L3-Projekten im ZDM erforderlich.

Es sollen im Rahmen dieser Nutzungsanzeige im Themenkomplex A folgende Omics Layer untersucht werden: Genetik, Proteomik, Immunprofiling und Transcriptomics. Diese sind unter „Studiendesign und Vorgehensweise“ genauer spezifiziert. Methodisch (statistisch) entstehen drei Analyseebenen bezogen auf die unabhängigen Variablen: 1. statistische Modelle nur mit epidemiologischen Daten der Baselineuntersuchung und aus ZIFCO als Einflussfaktoren (keine L3 „ZIFCO“-Bioproben); 2. statistische Modelle nur mit omics-Ergebnissen (L3 „ZIFCO“-Bioproben); 3. integrierte statistische Modelle mit beiden Ebenen (1 und 2). Die Studie „ZIFCO“ (n: ca. 1.000 Teilnehmende) wird im Sinne eines Studienprotokolls bzw. Kohortenprofils zusätzlich rein deskriptiv ausgewertet.

Themenkomplex B: Einfluss von Lifestyle, medizinischen und soziodemographischen Faktoren auf abgeleitete Omics-Muster bzw. immunologische Einzelvariablen

Die Entnahme der PBMC und des CPT-Plasmas erfolgt im Rahmen der Zweituntersuchung. D.h., die Erfassung der Daten der Baselineuntersuchung liegt zeitlich davor. Daher sollen z.B. Infektionsanfälligkeit (Erfassung über Touchscreenfragebogen) sowie die oben in Themenkomplex A genannten Variablen der NAKO Gesundheitsstudie (Baseline) auf mögliche Einflüsse auf abgeleitete Omics-Muster bzw. immunologische Einzelvariablen explorativ untersucht werden.

Themenkomplex C: Life-Style-Faktoren und SARS-CoV-2 Impfungen als Determinanten des SARS-CoV-2 Serostatus und pandemie-bezogenen Verhaltens

In Abgrenzung zu Themenkomplex A werden in Themenkomplex C nur Daten des L3-Projektes „MuSPAD“ und Daten der übergeordneten NAKO Gesundheitsstudie (Baselineuntersuchung) verwendet, während in Themenkomplex A ergänzend die Daten und Bioproben des L3-Projektes „ZIFCO“ eine Rolle spielen. In Themenkomplex C dient als primäres Outcome der SARS-CoV2-Serostatus (Seropositivität, IgG). Dieser wird anhand des MultiCoV-Ab-Tests im NLI bestimmt (genauere Beschreibung siehe unten). Ebenso wird das pandemie-bezogene Verhalten als outcome betrachtet.

Es sollen explorativ Assoziationen zwischen den Outcomes und bestimmten Determinanten von ca. 3000 „MuSPAD in NAKO“ Proband:innen untersucht werden. Exemplarisch für diese Determinanten sind hier sozioökonomischer Status und soziodemografische Faktoren wie Alter, Geschlecht, Impfstatus, Migrationshintergrund, Aspekte der medizinische Anamnese, Life-Style-Faktoren wie Bewegung, Rauchen und den Umgang mit Tieren genannt. Es handelt sich zum Teil um Faktoren, die aus der Literatur bekannt sind, jedoch weiterer Erklärung bedürfen und daher überprüft werden sollen. Es wird eine Kombination aus Variablen, die im Rahmen des L3-Projektes „MuSPAD NAKO“ erhoben wurden und solchen aus der Basisuntersuchung der NAKO Gesundheitsstudie.

Themenkomplex D: Determinanten für Ergebnisse des ACE2-RBD competition assay (Präsenz und Stärke der neutralisierenden Antikörper nach SARS-Cov2-Infektion bzw. –Impfung)

Determinanten aus den Themenkomplexen A und B werden ebenfalls herangezogen, um Assoziationen mit der Präsenz und Stärke der neutralisierenden Antikörper nach SARS-Cov2-Infektion bzw. –Impfung zu explorieren. Hierfür wird die Studienpopulation des L3-Projektes „MuSPAD in NAKO“ verwendet (die Auswertung erfolgt durch Mitarbeitende der beiden L3-Projekte und des NMLs zusammen).

Themenkomplex E: Infektionsbezogene Determinanten für per Carotis-Sonographie gemessene Plaques und Intima-Media Dicke

Im Rahmen dieses Themenkomplexes werden Faktoren wie CRP, Infektionshäufigkeit auf Assoziation mit dem Nachweis von Plaques in den Carotiden bzw. der Intima-Media Dicke untersucht. Hierbei handelt es sich um eine longitudinale Fragestellung. Im Rahmen des Projektes wird auch die Qualitätssicherung für die ZIFCO-Carotis-Daten durchgeführt. Die Daten dieses Themenkomplexes können im Verlauf übergeben werden. In einer späteren Nutzungsanzeige zum Thema Einfluss von Infektionen auf Herz-Kreislaufkrankungen, insbesondere zerebrovaskuläre Ereignisse, sollen die angiologischen Daten dazu dienen, um einerseits die Studienpopulation vertieft zu charakterisieren. Andererseits soll ihr Effekt als Mediator untersucht werden.

Es wird die Nutzung der für die Fragestellung notwendigen Daten/Parameter aus dem Datafreeze 100k bzw. dem gesamten Baseline-Datensatz – so verfügbar - und den erhobenen Daten der beiden L3-Projekte angezeigt.

(13) Studiendesign und Vorgehensweise

Teilnehmende und Untersucher:innen der L3 Studien nutzen das eResearch System PIA („Prospektive Monitoring und Management App“) für die Datenerhebung. In ZIFCO übermitteln Teilnehmer:innen regelmäßig Ihren Gesundheitszustand. Im Fall einer Erkrankung folgen Follow-up Fragebögen (z.B. zu Medikamenteneinnahme und Arztbesuchen). In größeren Abständen werden weitere Risikofaktoren und Determinanten von Infektionskrankheiten, z.B. Impfungen erfragt. In MuSPAD machen Teilnehmer:innen Angaben zu ihrem Gesundheitszustand sowie zu möglichen Risikofaktoren für eine COVID-19 Erkrankung. Es handelt sich je nach untersuchten Einflussvariablen um longitudinale bzw. Quer-schnittsuntersuchungen.

Im Folgenden wird die Labordiagnostik bezogen auf Proben des L3-Projektes „Muspad in NAKO“ beschrieben:

Mit dem NMI (Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen; N. Schneiderhahn-Marra) wurde ein Auftragsverarbeitungsvertrag (AV-Vertrag) gemäß Artikel 28 Europäische Datenschutz-Grundverordnung (EU-DS-GVO) abgeschlossen. Die Einrichtung führt ausschließlich serologische Analysen im Auftrag des HZIs durch, die in der Nutzungsanzeige und im AV-Vertrag beschrieben werden. Die Einrichtungen stellen serologische Profile bereit. Das NMI bekommen ausschließlich pseudonymisierte Daten. Es ist geplant, nichtverbrauchtes Proben-material an die Biobank in Hannover zurückzusenden, sodass das Material weiteren Analysen zur Verfügung steht. Es wird ein sachgerechter Transport und eine sachgerechte Lagerung vorausgesetzt. Der MultiCoV-Ab beinhaltet sechs verschiedene SARS-CoV-2-spezifische Antigene (Luminex MAGPLEX), insbesondere das trimere Spike-Protein in voller Länge (Spike-Trimer), die Rezeptor-bindungs-domäne (RBD), die S1-Domäne (S1), die S2-Domäne (S2), das Nukleokapsid in voller Länge (N) und die N-terminale Domäne des Nukleokapsids (N-NTD), SARS-CoV-2 Spike Trimer, SARS-CoV-2 RBD B.1 (wild-type), SARS-CoV-2 Nucleocapsid, SARS-CoV-2 RBD B.1.1.7 (Alpha), SARS-CoV-2 RBD B.1.351 (Beta), SARS-CoV-2 RBD P.3 (Gamma), SARS-CoV-2 RBD B.1.617.2 (Delta), SARS-CoV-2 RBD Omicron (B1.1.529), hCoV-NL63 S1 Spike Trimer, hCoV-229E S1 Spike Trimer, CoV-OC43 S1 Spike Trimer, hCoV-HKU1 S1 Spike Trimer, hCoV-NL63 N, hCoV-229E N, hCoV-OC43 N, hCoV-HKU1 N, SARS-CoV-2 N-NTD, hCoV-NL63 N N-NTD, hCoV-229E N N-NTD, hCoV-OC43 N N-NTD, hCoV-HKU1 N N-NTD. Der ACE2-RBD competition assay (Test auf neutralisierende Antikörper) enthält: SARS-CoV-2 Spike Trimer, SARS-CoV-2 RBD B.1 (wild-type), SARS-CoV-2 Nucleocapsid, SARS-CoV-2 RBD B.1.1.7 (Alpha), SARS-CoV-2 RBD B.1.351 (Beta), SARS-CoV-2 RBD P.3 (Gamma), SARS-CoV-2 RBD B.1.617.2 (Delta), SARS-CoV-2 RBD Omicron (B1.1.529). Sollten weitere Virusvarianten von SARS-CoV-2 auftauchen, dann wird auf diese ebenso geprüft. Am BSL-3-Labor des HZI (L. Cicin-Sain) erfolgen diese Arbeiten: Als zusätzlicher Teil der Multiplex-Assay-Validierung wird eine Subgruppe der Seren, die mit dem ACE2-RBD Competition Assay gemessen wurden (n: ca. 100-200), die neutralisierende (Schutz-) Kapazität von SARS-CoV-2-Antikörper-enthaltenden Seren durch einen In-vitro-Neutralisations-Assay bestätigen. IVN-Assays basieren auf der Co-Inkubation von seriell verdünnten Seren mit einer definierten Menge an infektiösem Virus vor der Virusabsorption auf permissiven Zellen. Die Verringerung der Virusinfektion in Indikatorzellen in Gegenwart von Seren wird verwendet, um die antivirale Kapazität einzelner Proben zu bestimmen und zu quantifizieren. Die Virusinfektion wird mikroskopisch beurteilt. Zunächst werden wir die einsatzbereite Plaque-Assay-Methodik verwenden, bei der Virusinfektionsherde, die eine Clearance auf einer Monoschicht von Zellen (Plaques) bilden, durch visuelle Inspektion im Phasenkontrastmikroskop gezählt werden, um die Anzahl der infektiösen Einheiten pro Zustand zu bestimmen. Für diese Arbeit steht eine Reihe von SARS-CoV-2-Stämmen zur Verfügung, um die antivirale Kapazität gegenüber dem SARS-CoV-2 B1-Isolat und neuen besorgniserregenden Varianten zu

erfassen. Darüber hinaus besteht ausserdem mittlerweile die Möglichkeit die Neutralisierungstärke im Labor von Prof Cicin mit sogenannten viralen Pseudotypen zu untersuchen, diese enthalten das Spikeprotein des Wildtyp Wuhan isolates, der VoC Beta, Gamma, Delta und Omicron.

Labordiagnostik ZIFCO:

Die Analysen der selbst-entnommenen Nasenabstriche im Projekt ZIFCO werden fortlaufend durch die Medizinische Hochschule Hannover (MHH) durchgeführt. Die von Teilnehmer:innen selbst entnommenen Nasenabstriche werden mittels PCR-Analyse auf folgende Viren untersucht: Adenovirus, HMPV, Influenza A, Influenza B, Parainfluenza 1-4, Rhinovirus, RSV, Corona 229E, Corona NL63, Corona HKU1, Corona OC43, SARS-CoV-2. Zusätzlich sollen jetzt die folgenden Untersuchungen basierend auf den Blutentnahmen mittels Cell Preparation Tubes (CPT)-Röhrchen (getrennte Aliquots für mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PMBC) und CPT-Plasma) durchgeführt werden:

1. Genetik und Transcriptomics: Diese basiert auf der Ganz-Exom-Sequenzierung (WES), die die Identifizierung von Variationen in der protein-kodierenden Region des Genoms ermöglicht. Diese Analysen werden an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Illig und Dr. Auber durchgeführt. Die genetischen Untersuchungen werden ferner durch die Ermittlung von „bulk transcriptomics“ ergänzt. Dies ermöglicht uns die Erhebung der Expressionsstärke von Biomarkern basierend auf PBMC. Diese Analysen werden am Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI: Institut des HZI) von der Arbeitsgruppe um Dr. Saliba durchgeführt.
2. Serologie inkl Hämagglutinationsassay: Um Daten über immunologische Narben vergangener Infektionen wie Influenza zu integrieren, wird die bestehende Immunität der Plasmaproben auf Antikörpertiter gegen frühere saisonal zirkulierende Infektionen wie Influenzastämme und ihre Kreuzprotektionsfähigkeit gegen weitere verbreitete Stämme durch Hämagglutinationshemmungstiteranalyse untersucht. Diese Analysen werden am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Guzman durchgeführt.
3. Immunologie: Kombiniert wird dies mit einer eingehenden Phänotypisierung mittels Durchflusszytometrie unter Verwendung eines hochmodernen Zytometers, das den gleichzeitigen Nachweis von mehreren Parametern in einer Probe ermöglicht. Dies ermöglicht die phänotypische und funktionelle Charakterisierung mehrerer Immunzell-populationen. Parallel führen wir eine Durchflusszytometrie mit weiteren Parametern, welche die Verbesserung validierter Färbepanels sowie die Kombination bisher getrennter Panels für eine hochentwickelte Seite-an-Seite-Analyse von B-, T- oder angeborenen Immunpopulationen ermöglicht. Außerdem werden die Zellen stimuliert. Diese Analysen werden am HZI von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Guzman durchgeführt.
4. Proteomik (CPT-Plasma und PBMC): Im Bereich der Proteomik werden wir hochauflösende Flüssigkeitschromatographie (LC) in Kombination mit Massenspektrometrie (Dionex Ultimate + Orbitrap ETD Fusion & Evosep One + timsTOF Pro) einsetzen. Die Genauigkeit der Orbitrap MS-Technologie ist gut dokumentiert, und das Evosep One LC / timsTOF Pro MS-Setup wurde speziell für Proteomik und robuste Biomarker-Profile in Kohorten entwickelt (hier für Plasmaanalysen verwendet). Wir werden markierungsfreie intensitätsbasierte absolute Quantifizierung (iBAQ) verwenden, um Peptid- und Proteinintensitäten zu berechnen. Die Datenintegration in Kohorten ("match between run") wird durch interne Standards und die hauseigene Max Quant Workstation und Open MS Bioinformatik-Plattform für die Hochdurchsatz-Datenverarbeitung auf dem HZI Bioinformatik-Cluster realisiert. Diese Analysen werden am HZI von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Jansch durchgeführt.

5. Einzelzellebene: Hierzu werden basierend auf der 10x-Technologie tiefere Biomarkermuster in den PBMC von vordefinierten Subgruppen je nach outcome entschlüsselt. Die Einzelzellsequenzierung ermöglicht den derzeit hochaufgelösten und individuellsten Einblick in die Transkriptomlandschaft von Individuen. Zum Beispiel werden hier nicht nur Muster in Biomarkern identifiziert, sondern auch bestimmten Subpopulationen der PBMCs zugeordnet. Ferner dient die Methodik der Komplettierung der molekularen Ebenen vom Gen zum funktionellen Proteinkomplex. Diese Analysen werden am HIRI von der Arbeitsgruppe um Dr. Saliba durchgeführt.

Innerhalb des HZI werden vor den Publikationen geschlechts- und altersstratifizierte aggregierte Daten der SARS-CoV-2-Seropositivität (%) in weiteren Projekten verwendet.

Es folgen Hinweise zu den statistischen Analysen: Diese beinhalten deskriptive Aufbereitungen (u.a. altersspezifische Seroprävalenzen) sowie multivariate Analysen im Sinne der Fragestellungen (z.B. logistische Regressionen oder Cox-Regressionen). Die Einführung von Omics-Technologien führt zur Generierung von Big Data in den Biowissenschaften. Aus Sicht von Machine Learning und Big Data ist die Hauptherausforderung in diesem Projekt das sogenannte „p>>n-Problem“, auch „kurze, fette Datenproblematik“ genannt. Obwohl die zu analysierende Datenmenge groß sein wird, wird die Stichprobengröße n (Anzahl der Personen in der Studie) im Vergleich zur Anzahl der Merkmale p (Anzahl der zu berücksichtigenden Attribute), die die epidemiologischen Daten, und die Proteomik-, Durchflusszytometrie- und Genomikdaten umfassen, relativ klein sein. Es gibt erste Ansätze, dieses Problem anzugehen (Klawonn, F. et al., 2016; Mei, B. et al., 2016). Sie konzentrieren sich jedoch auf eine bestimmte Art von Omics-Daten. Gegenwärtig werden diese Ansätze weiterentwickelt. Ein weiteres Merkmal von Big-Data-Projekten ist die Heterogenität der Daten. Eine Möglichkeit, dies zu handhaben, besteht darin, die Daten einfach zu aggregieren, was zu einer großen Anzahl von Merkmalen führt, die gemeinsam analysiert werden könnten. Lernen in Paralleluniversen (Wiswedel, B. et al., 2010) ist ein alternativer Ansatz, der nicht zunächst die heterogenen Daten aus verschiedenen Domänen aggregiert, sondern Analysen der Daten in den verschiedenen Domänen – den „Paralleluniversen“ – separat durchführt und während der Analyse Informationen aus den verschiedenen „Universen“ austauscht“. Dies scheint ein vielversprechender Ansatz für dieses Projekt zu sein, der auch dazu beitragen würde, das „p>>n-Problem“ zu reduzieren – wenn auch nicht vollständig zu lösen. Die Herausforderung besteht hier darin, Regressions- und Klassifikationsprobleme in Paralleluniversen anzugehen. Deep Learning könnte ein vielversprechender Ansatz sein, obwohl nur begrenzte Arbeiten zu „kurzen, fetten Daten“ (Liu, X. et al., 2017) vorliegen, insbesondere bei einer größeren Anzahl fehlender Werte, die insbesondere im Kontext von Shotgun-Proteomics-Daten sehr häufig vorkommt.

(14) Mögliche Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse können Hinweise darauf geben, welche Biomarker, Risikofaktoren und protektive Faktoren mit Atemwegsinfektionen (u.a. SARS-CoV-2) bzw. Immunresponse bzw. Infektanfälligkeit in welchem Ausmaß assoziiert sind und können somit Strategien zur Prävention von Infektionskrankheiten verbessern (u.a. Konzepte zu individualisierten Impfstrategien). Außerdem können alle Resultate zum Serostatus als Referenz für klinische Fragestellungen dienen (Long-COVID).

(15) Begründung der Machbarkeit

In die Analysen fließen die Daten von ca. 3.000 Teilnehmenden aus Level 3 Studie „MuSPAD in NAKO“ und

von ca. 1.000 Teilnehmenden der L3-Studie „ZIFCO“, wobei nicht von allen ZIFCO-Teilnehmenden L3-Bioproben vorliegen. Ca. 350 NAKO-Proband:innen haben an beiden L3-Projekten teilgenommen. Die Finanzierung erfolgt zum Teil im Rahmen des Projektes i.Vacc (Exploring multi-omics Big Data in the general population based on a digital mHealth cohort) durch das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur und die Volkswagen Stiftung.

Das NMI (Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen) ist ein Institut der anwendungsorientierten Forschung an der Schnittstelle von Bio- und Materialwissenschaften (<https://www.nmi.de/de/ueber-uns/>). Dr. Scheiderhan-Marra beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der Entwicklung und Anwendung von serologischen Immunoassays (<https://www.nmi.de/de/ueber-uns/menschen/detail/dr-nicole-schneiderhan-marra/>). Sie leitet die Abteilung Biochemie des NMI. Die Zusammenarbeit mit dem HZI besteht seit einigen Jahren und konnte erfolgreich neue Möglichkeiten in der Hepatitisserologie erschließen (Bohm et al. 2017, Filomena et al. 2017).

(16) Geplante Publikationen

ZIFCO-Integrated DZIF Infection Cohort within the German National Cohort: Study Protocol/cohort profile

Determinants for seropositivity of SARS-Cov-2 and vaccination status within serum samples of GNC participants, Hannover, Germany, by a differential multiplex serotest.

Characterization of ACE2 binding inhibition, neutralization and antibody-binding in vaccinated and infected NAKO participants towards SARS-CoV-2 wild-type and variants of concern

Determinants for susceptibility to transient infectious diseases

Multimomics patterns as determinants for susceptibility to transient infectious diseases and immunresponse to SARS-CoV2 infection or vaccination analysed by ACE2-RBD Competition Assay

Determinants for immunological multimomics patterns: findings from a infection cohort

Infections and Carotid artery pathology: findings from a infection cohort

(17) Nutzungsdauer

48 Monate

(18) Beginn der Datennutzung und Ende der Datennutzung

Wird im Vertrag festgelegt.

III Daten

(19) Kodierung der Teilnehmenden

Pseudonymisierung

(20) Variablen

Basisdaten [4/19]

Demographie [4/19]

Basisdaten: Alter, Geschlecht, nach internen Abrechnungskriterien geschätzter Umfang der absolvierten Untersuchungen und Befragungen pro Untersuchungswelle [3/13]

Allgemein [3/12]

- **basis_sex** - Geschlecht

- <<<Eingeschränkt>>> **basis_udat** - Untersuchungsdatum

- <<<Eingeschränkt>>> **basis_age** - Alter am Untersuchungsdatum

Angaben zu Ethnie (erhoben in anthro_intro) und Migrationshintergrund (abgeleitet aus ses) [1/6]

Migration [1/3]

- **a_ses_mig_status** - Migrationshintergrund

Interview [23/1576]

Herz-Kreislauf-/Stoffwechselerkrankungen [6/187]

Medizinische Anamnese - Herz-Kreislauf Erkrankungen (U1). Abgeleitete Variablen sind in abg_man_hke_swe_op. [5/31]

Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt eine der folgenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen diagnostiziert? [5/6]

Herz-Kreislauf-Erkrankungen [5/6]

- **d_an_cv_1** - Herzinfarkt

- **d_an_cv_2** - Verengung der Herzkranzgefäße bzw. Angina pectoris

- **d_an_cv_3** - Herzschwäche bzw. Herzinsuffizienz

- **d_an_cv_4** - Herzrhythmusstörungen

- **d_an_cv_6** - Bluthochdruck

Medizinische Anamnese - Stoffwechselerkrankungen (U1). Abgeleitete Variablen sind in abg_man_hke_swe_op. [1/36]

Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt eine der folgenden Stoffwechselerkrankungen diagnostiziert? [1/4]

Stoffwechselerkrankungen [1/4]

- **d_an_met_1** - Zuckerkrankheit bzw. Diabetes mellitus

Infektionserkrankungen [1/55]

Medizinische Anamnese - Infektionserkrankungen (U1). Abgeleitete Variablen sind in abg_inf. [1/22]

Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt eine der folgenden Infektionskrankheiten diagnostiziert? [1/5]

Infektionserkrankungen [1/5]

- **d_an_inf_1** - Tuberkulose

Lungenerkrankungen [2/47]

Medizinische Anamnese - Lungenerkrankungen (U1). Baseline-Daten unbereinigt zur Nutzung freigegeben. Erstellung eines QS-Berichts ist Voraussetzung für die Datennutzung [2/9]

Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt eine der folgenden Lungenerkrankungen diagnostiziert? [2/2]

Lungenerkrankungen [2/2]

- <<<Eingeschränkt>>> **d_an_lung_1** - Chronische Bronchitis oder COPD
- <<<Eingeschränkt>>> **d_an_lung_2** - Asthma bronchiale

Neurologische und psychiatrische Erkrankungen [1/145]

Abgeleitete Variablen Schlaganfall, Epilepsie, Parkinson [1/8]

Abgeleitete Variablen zu einigen Fragen des Interview-Moduls Neurologisch-psychiatrische Erkrankungen. [1/7]

- **a_apo_count** - Anzahl Schlaganfälle

Nierenerkrankungen [1/15]

Medizinische Anamnese - Nierenerkrankungen (U1) [1/5]

Nierenerkrankungen [1/2]

- <<<Eingeschränkt>>> **d_an_neph** - Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt eine Einschränkung der Nierenfunktion bzw. chronische Niereninsuffizienz diagnostiziert?

Sozioökonomischer Status [8/230]

Abgeleitete Variablen Soziodemographie: Familienstand, Wohnsituation, Bildung, Erwerbsstatus, Beruf, Einkommen, Migrationshintergrund, Rente und Erwerbslosigkeit. [8/20]

Familienstand, Haushaltsgröße, Partnerschaft [3/4]

- **a_ses_partner** - Partnerschaft
- **a_ses_househ** - Haushaltsgröße
- **a_ses_child** - Anzahl an Kindern unter 14 Jahren im Haushalt

Erwerbsstatus und Beruf [1/7]

- **a_ses_ewstat** - Erwerbsstatus

Bildung [2/4]

- **a_ses_iscsed97_level** - Höchster Bildungsabschluss
- **a_ses_iscsed97_cat** - ISCED 97-Level, kategorisiert

Einkommen [2/4]

- **a_ses_incgw** - Monatliches Nettoäquivalenzeinkommen
- **a_ses_incpos** - Relative Einkommensposition

Tumorerkrankungen [4/96]

Abgeleitete Variablen zu Krebserkrankungen [4/10]

Die familiäre Vorbelastung durch Darmkrebs wurde aus den Angaben im Touchscreen-Modul Familienanamnese ermittelt. Krebserkrankungen und Alter bei Krebsdiagnose wurden aus den Selbstangaben des Interview-Moduls Krebserkrankungen ermittelt und bisher nicht weiter validiert. [4/9]

- **a_kre_1_nc** - 1. Krebserkrankung
- **a_kre_2_nc** - 2. Krebserkrankung
- **a_kre_3_nc** - 3. Krebserkrankung
- **a_kre_4_nc** - Letzte Krebserkrankung

Touchscreen-Befragung [35/1224]

Alkoholkonsum [4/68]

Abgeleitete Variablen Alkoholkonsum, bereinigt gem. DF200k-Bericht NAKO-429. [4/6]

Verzehrsmenge Reinalkohol berechnet als Summe des Produkts aus Verzehrshäufigkeit in Mal/Woche (d_alk4_XX), Verzehrsmenge in Gläser/Mal (d_alk5_XX) und Alkoholgehalt

in g/Glas. Dabei werden die Codes für d_alk4_XX mit folgenden Verzehrshäufigkeiten berechnet: 11 und 12: 10,5; 13: 7; 14: 5; 15: 2,5; 16: 1; 17: 0,625; 18: 0,25; 19: 0,125; 2: 0. Der Alkoholgehalt pro Glas wird wie folgt angenommen: Sekt oder Wein: 12,5; alkoholhaltiges Bier: 9,9; Schaps: 6,2; Likör: 8,0; Mixgetränk: 10,6. Literatur: z.B. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction* 88(6), 791-804 // Bush K, Kivlahan DR, McDonnell MB, Fihn SD, Bradley KA (1998). The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. *Arch Intern Med.* 158(16):1789–95 <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=208954> // Frank D, DeBenedetti AF, Volk RJ, Williams EC, Kivlahan DR, Bradley KA (2008). Effectiveness of the AUDIT-C as a screening test for alcohol misuse in three race/ethnic groups. *J Gen Intern Med.* 23(6):781–787. doi:10.1007/s11606-008-0594-0 // Gual A, Segura L, Contel M, Heather N, Colom J (2002). Audit3 and Audit4: effectiveness of two short forms of the alcohol use disorders identification test. *Alcohol* 37(6): 591–596 [4/5]

- a_alk_konsum - konsumiert Alkohol
- a_alk_audit_c - AUDIT-C Score
- a_alk_riskant - riskanter Alkoholkonsum
- a_alk_rein - Verzehrsmenge Reinalkohol

Drogen [2/22]

Drogen, Version vom 8.5.2014. Das Modul wurde in der Baseline von etwa 85% aller Teilnehmenden ausgefüllt. Der erste Fragenkomplex bezieht sich auf die jemalige Einnahme von 10 verschiedenen Substanzklassen. Die Möglichkeit „möchte nicht antworten“ wurde relativ häufig benutzt, möglicherweise aufgrund einer erhöhten Sensibilität der Probanden, da es sich zumeist um illegale Drogen handelt. Eventuell waren manche Substanzen den Teilnehmenden auch unbekannt. Der Anteil „möchte nicht antworten“ war noch höher im Fragenkomplex nach der Lebenszeit-Häufigkeit des Konsums einzelner Substanzen (nur nach Bejahung der ersten Frage), allerdings mag auch die fehlende Erinnerung der jeweils genauen Häufigkeit eine Rolle gespielt haben. Es gab keine unplausiblen Angaben. Bei den „anderen Opiaten“, die häufiger zu medizinischen Zwecken benutzt werden, zeigte sich im Gegensatz zu den anderen Substanzklassen eine Zunahme des Konsums mit dem Alter. Dagegen wurden Cannabis, Kokain und die synthetischen Drogen überwiegend von den jüngeren und mittleren Altersgruppen konsumiert, am häufigsten in Berlin-Mitte, Berlin-Süd, Hamburg, Mannheim und Freiburg. Teilnehmende in Halle und Neubrandenburg gaben am seltensten einen Drogenkonsum an. Männer nahmen etwa doppelt so häufig wie Frauen jemals die verschiedenen Substanzen, mit Ausnahme der „anderen Opiate“. Die Qualität der Daten ist insgesamt als sehr gut zu bezeichnen. Aus Gründen der sozialen Erwünschtheit ist von einem gewissen underreporting auszugehen. Außerdem ist die Stichprobe hinsichtlich der sozialen Schicht eingeschränkt repräsentativ. [2/22]

Haben Sie schon einmal eine der folgenden Drogen probiert? [1/10]

- d_dro1_cann - Cannabis (Haschisch, Marihuana)

Vom ersten Probieren bis heute, wie oft haben Sie diese Drogen genommen? [1/11]

- d_dro2_cann - Cannabis (Haschisch, Marihuana)

Emotionale Funktion [5/95]

Abgeleitete Variablen zur emotionalen Funktion [5/24]

PHQ-9 [3/4]

- **a_emo_phq9_sum** - Summen-Score PHQ-9
- **a_emo_phq9_kat** - Kategorien PHQ-9
- **a_emo_phq9_cut10** - Kategorien PHQ-9 Cutoff ≥ 10

PHQ-Stress [2/3]

- **a_emo_phq_stress** - Summen-Score PHQ-9 - Stress
- **a_emo_phq_str_cut10** - Summen-Score PHQ-9 - Stress kategorisiert

Gesundheitsbez. Lebensqualität [1/16]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Version vom 28.09.2018. Baseline-Daten unbereinigt zur Nutzung freigegeben. Erstellung eines QS-Berichts ist Voraussetzung für die Datennutzung [1/16]

Jetzt geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Die nächsten Fragen ermöglichen es nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie jede der vorgelegten Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten nur das Kästchen ankreuzen, das am besten auf Sie zutrifft. [1/4]

- <<<Eingeschränkt>>> **d_qol2** - Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

Infektionen [7/26]

Infektionen, Version vom 6.5.2014 [7/14]

- **d_inf1** - Sind Sie infekтанfällig, d.h. haben Sie mehr als drei Infekte pro Jahr?

Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 12 Monaten... [5/5]

- **d_inf2_1** - ...eine Infektion der oberen Atemwege (z.B. Schnupfen oder Infektionen von Nasennebenhöhlen, Mandeln, Mittelohr, Rachen, Kehlkopf)?
- **d_inf2_2** - ...eine Infektion der unteren Atemwege (z.B. Bronchitis oder Lungenentzündung)?
- **d_inf2_3** - ...einen Magen-Darm-Infekt mit Durchfall (Durchfall ist definiert als mindestens 3-mal flüssiger/breiiger Stuhlgang innerhalb von 24 Stunden)?
- **d_inf2_4** - ...eine Blasenentzündung?
- **d_inf2_5** - ...Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$
- **d_inf5** - Wie häufig lassen Sie sich gegen Grippe (Influenza) impfen?

Körperliche Aktivität [4/52]

Aufbereitete abgeleitete Variablen und Validierung der Ergebnisse des TS Moduls Körperliche Aktivität. Die Aufbereitung des Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) erfolgt nach dem Analyse Guide der WHO

(https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/resources/GPAQ_Analysis_Guide.pdf). Für die abgefragten Aktivitätsbereiche gibt es die 5 Subdomänen intensive und moderate körperliche Aktivität bei der Arbeit, körperliche Aktivität bei der Fortbewegung und intensive und moderate körperliche Aktivität in der Freizeit. • Die Variablenbenennung orientiert sich am GPAQ Analyse-Guide. Um allerdings die Variablen zur Zeit pro Woche von den Variablen zu MET-Minuten pro Woche unterscheiden zu können, wurde bei letzteren noch die Silbe met an den Variablennamen angehängt. Die Qualitätssicherung der GPAQ Daten deutet auf Overreporting der körperlichen Aktivität hin. Dies sollte bei der Analyse und Interpretation der GPAQ Daten berücksichtigt werden. Gegebenenfalls können die GPAQ-Daten mittels Akzelerometrie-Daten kalibriert werden. [4/34]

- **a_gpaq_work** - Ist der Teilnehmer bei der Arbeit körperlich aktiv?
- **a_gpaq_trans** - Ist der Teilnehmer bei der Fortbewegung körperlich aktiv?
- **a_gpaq_rec** - Ist der Teilnehmer in der Freizeit körperlich aktiv?
- **a_gpaq_ptotalmet** - MET-Min./Woche körperl. Aktivität gesamt

Persönlichkeit [5/42]

Abgeleitete Variablen Persönlichkeit: Persönlichkeitsdimensionen, abgeleitet aus dem TS-Modul Persönlichkeit gem. DF100k-Bericht NAKO-136 vom 11.01.2019. Das Persönlichkeitsmodul der Touchscreenbefragung zeigt einen geringen Missinganteil und eine hohe Plausibilität der abgeleiteten Persönlichkeitsdimensionen. Es sind regionale Unterschiede in den Persönlichkeitsdimensionen zu beobachten, denen vermutlich eine tatsächliche regionale Variabilität zugrunde liegt. [5/6]

- **a_pers_neuro** - Neurotizismus
- **a_pers_extra** - Extraversion
- **a_pers_offen** - Offenheit
- **a_pers_gewiss** - Gewissenhaftigkeit
- **a_pers_vertr** - Verträglichkeit

Rauchen [3/117]

Abgeleitete Variablen zum Rauchverhalten [3/15]

Durch die Vernachlässigung ggf. nicht vorhandener Intensitätsangaben und die Berücksichtigung der Angaben zum Vascular Explorer werden in der Variable **a_smok_stat_noint** mehr Raucher detektiert als in **a_smok_stat_qn** (betrifft im DF100k ca. 120 Nie- und 535 ehemalige Raucher sowie >1.100 mit unbekanntem Rauchstatus, die hier als aktuelle Raucher eingestuft werden). Für die Gründe für das Aufhören mit dem Rauchen siehe TS Modul Tabak (**t_tabak**). [3/14]

- **a_smok_stat_noint** - Rauchstatus (ohne Intensität)
- **a_packyears** - Verpackungsjahre
- **a_f_smok_quit_age** - Alter Rauchende

Schlafgewohnheiten [4/38]

Abgeleitete Variablen zur Touchscreen-Befragung Schlafgewohnheiten, bereinigt gem. DF100k-Bericht NAKO-076. [4/18]

3. Insomnie [4/7]

- **a_schlst_zufr** - Schlaf: subjektive Schlafqualität
- **a_schlst_einschl** - Schlaf: Einschlafstörungen
- **a_schlst_durchschl** - Schlaf: Durchschlafstörungen
- **a_schlst_vorzerw** - Schlaf: vorzeitiges Erwachen

Untersuchungen [7/1860]

Anthropometrie [4/66]

Abgeleitete Variablen Anthropometrie und BIA, bereinigt gem. DF100k-Bericht NAKO-96 und DF200k-Bericht NAKO-414. [2/22]

Anthropometrie [2/14]

- **a_anthro_bmi_eig** - BMI (aus bereinigten Messwerten und Eigenangaben)
- **a_anthro_bmi_eig_gkl** - Gewichtsklassen (anhand BMI aus Messwerten und Eigenangaben, bereinigt)

*Anthropometrie und BIA - Auswertung. Abgeleitete Variablen Anthropometrie sind in **abg_anthro**. [2/33]*

Anthropometrische Messungen [2/6]

- **anthro_taillenumfang** - Taillenumfang
- **anthro_hueftumfang** - Hüftumfang

Blutdruckmessung [2/32]

Abgeleitete Variablen Blutdruck: Blutdruck und Puls, bereinigte Messwerte gem. DF100k-Bericht NAKO-141 [2/6]

- **a_rr_puls_aut** - Pulsfrequenz (vom Gerät gemessen)
- **a_rr_hypertens** - Bluthochdruck

Körperliche Fitness [1/103]

Abgeleitete Variablen zur Messung der Handgreifkraft [1/7]

Messung der Handgreifkraft [1/6]

- **a_hgp_max** - Maximale Greifkraft

Bioproben [1/357]

Blutprobe [1/214]

Ergebnisdaten der Sofortanalyse [1/148]

C-reaktives Protein (hochsensitiv) (hscrp) [1/4]

- <<<Gesperrt>>> **sa_hscrp** - hscrp: Messwert

Schriftliche Nachbefragungen [25/1446]

GEFU-Zweituntersuchung [25/501]

Die lange Version des TeleForm-Fragebogens zur Gesundheitsbefragung derjenigen Teilnehmer, die nicht an der Zweituntersuchung im SZ teilnehmen. Die Rohdaten direkt aus TeleForm. [25/366]

[Datum heute] [1/4]

- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_ausfuelldat** - Ausfülldatum, in VBA generiert

[COVID-19] [24/32]

[Testergebnis] [1/1]

- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_erg** - 22. War mindestens ein Testergebnis positiv?

23. Wann wurden Sie positiv auf eine Infektion mit dem Corona-Virus getestet? Wenn Sie mehrfach positiv getestet wurden, nennen Sie bitte das Datum des ersten positiven Tests. [3/3]

- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_ergdat_tt** - Tag
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_ergdat_mm** - Monat
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_ergdat_jj** - Jahr

24. Wie schwerwiegend war Ihre COVID-19-Erkrankung? Hatten Sie... [6/6]

- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_beschw1** - Keine Beschwerden
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_beschw2** - Leichte Beschwerden
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_beschw3** - Starke Beschwerden
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_beschw4** - Sehr starke Beschwerden
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_beschw_fk8** - ungültig/ unleserlich
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_beschw** - Dokumentation für fehlende Werte (-9)

25. Wie wurden Sie aufgrund Ihrer COVID-19-Erkrankung ärztlich behandelt? [6/6]

- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_beh1** - keine ärztliche Behandlung
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_beh2** - von einem niedergelassenen Arzt (z. B. Hausarzt)
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_beh3** - im Krankenhaus auf einer normalen Station
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_beh4** - im Krankenhaus auf einer Intensiv-Station

- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_beh_fk8** - ungültig/ unleserlich
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_beh** - Dokumentation für fehlende Werte (-9)

[Impfung] [1/1]

- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_impf** - 26. Wurden Sie bereits gegen das Corona-Virus geimpft?

27. Welchen Impfstoff haben Sie bei der Impfung erhalten? [7/7]

- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_impfst1** - BioNTech/Pfizer
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_impfst2** - Moderna
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_impfst3** - AstraZeneca
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_impfst4** - anderer Impfstoff
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_impfst5** - Weiß nicht
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_impfst_fk8** - ungültig/ unleserlich
- <<<Gesperrt>>> **fu2lr_cov_impfst** - Dokumentation für fehlende Werte (-9)

Andere Projekte [62/2590]

Corona-Projekt [27/226]

Abgeleitete Variablen COVID-Fragebogen, bereinigt gem. QS-Bericht NAKO-522, weitere abgeleitete Variablen zu PHQ-9, GAD-7 und PHQ-9 Stress liegen in Welle 55 im Modul "Abgeleitete Variablen zur emotionalen Funktion" [8/26]

- **a_co1_datum** - Ausfülldatum

Angst [2/2]

- **a_co1_angst_sum** - Summenscore Angstfragen kontinuierlich
- **a_co1_angst_kat** - Summenscore Angstfragen kategorisiert

Einsamkeit [1/5]

- **a_co1_einsm_cut6** - Summenscore Einsamkeit kategorisiert

Sozioökonomie [4/4]

- **a_co1_househ** - Haushaltsgröße
- **a_co1_hhform** - Haushaltsform
- **a_co1_ewstat** - Status Erwerbslosigkeit
- **a_co1_erwnd** - Beginn Erwerbslosigkeit

Fragebogen zur Corona-Pandemie [19/198]

Gesundheitszustand [4/10]

- **d_co1_qol2a** - 2. Verglichen mit der Zeit vor der Corona-Pandemie, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?
- **d_co1_cov6** - 8. Wurden Sie selbst seit dem 1. Februar 2020 in einer Arztpraxis, in einem Testzentrum oder in einem Krankenhaus einmalig oder mehrfach auf das Corona-Virus getestet?
- **d_co1_cov6pos** - 8a. War mindestens ein Testergebnis positiv?
- **d_co1_cov7** - 9. Wann wurde der Test auf das Corona-Virus durchgeführt?
- 10a. Welche Symptome hatten Sie zu diesem Zeitpunkt? [13/13]

Gesundheitszustand [13/13]

- **d_co1_cov87s_1** - Abgeschlagenheit
- **d_co1_cov87s_2** - Atemprobleme
- **d_co1_cov87s_3** - Kopfschmerzen
- **d_co1_cov87s_4** - Übelkeit
- **d_co1_cov87s_5** - Fieber
- **d_co1_cov87s_6** - Schüttelfrost

- **d_co1_cov87s_7** - Gliederschmerzen
- **d_co1_cov87s_8** - Husten
- **d_co1_cov87s_9** - Schnupfen
- **d_co1_cov87s_10** - Durchfall
- **d_co1_cov87s_11** - Riechstörung
- **d_co1_cov87s_12** - Geschmacksstörung
- **d_co1_cov87s_13** - Andere

Veränderung von Verhaltensweisen [2/10]

- **d_co1_alk2** - 38. Wenn Sie Alkohol trinken, wie viele alkoholische Getränke trinken Sie dann seit dem 1. Februar 2020 üblicherweise an einem Tag?
- **d_co1_alk3** - 39. Verglichen mit der Zeit vor der Corona-Pandemie, trinken Sie...

Level 3 Projekt 011 Parocard/033 Mikrozahl [35/753]

Abgeleitete Variablen Carotis-Sonographie, abgeleitet aus dem Untersuchungsmodul

Level 3 011 Carotis-Sonographie gem. QS-Bericht NAKO-190 vom 30.10.2020 [2/2]

- <<<Eingeschränkt>>> **a_caro_intmd** - Mittelwert IMT
- <<<Eingeschränkt>>> **unt1034_status** - Status des Untersuchungsmoduls "Abgeleitete Variablen Carotis-Sonographie"

Carotis-Sonographie (Level 3), Version vom 25.3.2017 [33/33]

Vorbereitung [5/5]

- <<<Gesperrt>>> **d_caro_unt** - Untersuchernummer:
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_beg** - Untersuchungsbeginn
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_dfb** - Untersuchung durchführbar?
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_ndfb_grund** - Warum ist die Untersuchung nicht durchführbar?
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_ger** - Gerät:

Durchführung Carotis-Sono rechts [5/5]

- <<<Gesperrt>>> **d_caro_schbed_re001** - Schallbedingungen rechts
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_intmd_re001** - Intima-Media Dicke ACC rechts messbar
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_intmd_re0011** - Intima-Media Dicke ACC rechts 1. Position
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_intmd_re0012** - Intima-Media Dicke ACC rechts 2. Position
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_intmd_re0013** - Intima-Media Dicke ACC rechts 3. Position

Erkannte Plaques Carotis rechts [7/7]

- <<<Gesperrt>>> **d_caro_pl_re0011** - Anzahl Plaques (rechts)
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_pl1_re0011** - Plaque 1 (rechts): Ort
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_pl1_re0013** - Plaque 1 (rechts): Echogenität
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_pl2_re0011** - Plaque 2 (rechts): Ort
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_pl2_re0013** - Plaque 2 (rechts): Echogenität
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_pl3_re0011** - Plaque 3 (rechts): Ort
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_pl3_re0013** - Plaque 3 (rechts): Echogenität

Durchführung Carotis-Sono links [5/5]

- <<<Gesperrt>>> **d_caro_schbed_li001** - Schallbedingungen links
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_intmd_li001** - Intima-Media Dicke ACC links messbar
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_intmd_li0011** - Intima-Media Dicke ACC links 1. Position
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_intmd_li0012** - Intima-Media Dicke ACC links 2. Position
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_intmd_li0013** - Intima-Media Dicke ACC links 3. Position

Erkannte Plaques Carotis links [7/7]

- <<<Gesperrt>>> **d_caro_pl_li0011** - Anzahl Plaques (links)
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_pl1_li0011** - Plaque 1 (links): Ort
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_pl1_li0013** - Plaque 1 (links): Echogenität
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_pl2_li0011** - Plaque 2 (links): Ort
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_pl2_li0013** - Plaque 2 (links): Echogenität
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_pl3_li0011** - Plaque 3 (links): Ort
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_pl3_li0013** - Plaque 3 (links): Echogenität

Abschluss [4/4]

- <<<Gesperrt>>> **d_caro_end** - Ende der Untersuchung
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_bem** - Gibt es weitere Bemerkungen?
- <<<Gesperrt>>> **d_caro_bem_t** - Welche?
- <<<Gesperrt>>> **unt370_status** - Status des Untersuchungsmoduls Carotis-Sono

(21) Studienpopulationen

Name	Beschreibung
Teilnehmende der beiden L3-Projekte „MuSPAD in NAKO“ und „ZIFCO“	Teilnehmende der beiden L3-Projekte „MuSPAD in NAKO“ und „ZIFCO“ am Studienzentrum Hannover

(22) Datenübergabeformat

CSV

(23) Pseudonymisierungs-Domain

-

IV Bioproben

(24) Genaue Beschreibung der Analysen und Analyte

-

(25) Beantragte Bioproben

-