

Biochemische Messparameter im Kinder- und Jugendgesundheits survey (KiGGS)

Hintergrund und Fragestellung

Bundesweite Gesundheitssurveys treffen Querschnittsaussagen zur Größenordnung gesundheitlicher Probleme und Risiken in repräsentativen Stichproben der Gesamtbevölkerung. Mit der Bestimmung von Laborparametern können die in standardisierten Befragungen gewonnenen Informationen in wertvoller Weise ergänzt werden. Zum einen lassen sich Auskünfte der Studienteilnehmer zu vorbestehenden Erkrankungen, aktuellen gesundheitlichen Belastungen und Risikoverhaltensweisen durch geeignete biochemische Messparameter objektivieren und validieren. Dabei nehmen Laborparameter die Funktion von Krankheits- oder Risikoindikatoren an. In Bezug zu etablierten Referenz- oder Schwellenwerten erfolgt eine Beurteilung der Messergebnisse individueller Studienteilnehmer und eine Zuordnung zu bestimmten Krankheits- oder Risikogruppen. Auf diese Grundlage wiederum stützen sich Einschätzungen zur Prävalenz bestimmter Gesundheitsstörungen oder Erkrankungsrisiken, sodass die Entscheidungskriterien selbst gut validiert und methodisch abgesichert sein müssen [1].

Im Kinder- und Jugendgesundheits survey (KiGGS) in Deutschland wurden insgesamt 43 Laborparameter ausgewählt, um von den Studienteilnehmern bzw. ihren Eltern berichtete Angaben zur Ge-

sundheit durch objektive Messwerte zu ergänzen. Mit den für die Studie ausgewählten Laborparametern stehen Indikatoren zu 3 übergeordneten Themenbereichen zur Verfügung: Nährstoffmangel; Immunisationsstatus und Durchseuchungsraten zu übertragbaren Erkrankungen; Krankheitsindikatoren und Risikofaktoren im Zusammenhang mit nicht übertragbaren Erkrankungen [2]. Die Auswahl erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Wissenschaftlichen Beirat und ist durch inhaltliche und methodische Kriterien (bevölkerungsmedizinische Relevanz und grundsätzliche Beeinflussbarkeit der betrachteten Gesundheitsprobleme; Verfügbarkeit valider Messmethoden) begründet.

Gegenstand des vorliegenden Beitrages ist es, (1) die eingesetzten Labormethoden zu beschreiben, (2) eine Bestandsaufnahme zum Standardisierungsgrad der Messmethodik im klinischen Alltag und zur Verfügbarkeit validierter Referenzbereiche oder Schwellenwerte vorzunehmen, (3) beispielhaft erste Ergebnisse zur Verteilung der Messparameter in den einzelnen Themenbereichen vorzustellen und im Hinblick auf die methodischen Rahmenbedingungen zu diskutieren. Damit soll eine Grundlage für alle vertiefenden Auswertungen des KiGGS geschaffen werden, die biochemische Messparameter einschließen.

Untersuchungsmethoden

Konzept, Design und Durchführung des KiGGS werden in den ersten 6 Beiträgen in diesem Heft ausführlich beschrieben [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Die KiGGS-Studie wurde von Mai 2003 bis Mai 2006 durch das Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführt. Ziel dieses bundesweiten Befragungs- und Untersuchungssurveys war es, erstmals umfassende und bundesweit repräsentative Daten zum Gesundheitszustand von Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–17 Jahren zu erheben. An der Studie haben insgesamt 17.641 Kinder und Jugendliche (8656 Mädchen und 8985 Jungen) aus 167 für die Bundesrepublik repräsentativen Städten und Gemeinden teilgenommen. Die Teilnahmequote betrug 66,6 %.

Für die Analyse biochemischer Messparameter standen im KiGGS von allen Studienteilnehmern 14.666 Spontanurinproben von Kindern ab einem Jahr, 14.076 Vollblut- und 14.255 Serumproben zur Verfügung. Für Rückstellproben wurde Urin und Serum aliquotiert und bei -40°C eingefroren. Da die Untersuchungen in den Studienzentren über den ganzen Tag verteilt erfolgten, war den Probanden eine längere Nahrungskarenz in der Regel nicht zuzumuten. Die tatsächliche Dauer der Nahrungskarenz zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde protokolliert. In der vorliegenden Analyse sind diese Angaben noch nicht berücksichtigt.

Laboranalytik

Messparameter, für die eine automatisierte Analytik verfügbar war, wurden erstmals in einem bundesweiten Gesundheitssurvey von einem durch Ausschreibung gewonnenen, externen Auftragnehmer (Akutlabor des Deutschen Herzzentrums, Berlin, DHZB) bestimmt. Alle Messungen, die hohen Analyseaufwand oder eine Optimierung der Messmethodik erforderten, verblieben im Epidemiologischen Speziallabor des RKI. Letztere umfassten die gesamte Allergologie, Messungen von 25-Hydroxy-Vitamin D, Parathormon, löslichem Transferrin-Rezeptor (sTfR), Antikörpern gegen *Helicobacter pylori* und Herpes-simplex-Virus Typ 1 und Typ 2 im Serum sowie von Jod und Fluorid im Urin. Kommerzielle Tests wurden entsprechend den Herstellervorgaben, eigene Tests entsprechend laborinternen Arbeitsvorschriften durchgeführt. Weitere infektionsepidemiologisch relevante Parameter wurden in RKI-internen Forschungslabors analysiert [Antikörpertiter zur Bestimmung des Impfschutzes gegen Polio, Masern, Mumps, Röteln und der Durchseuchungsrate mit Salmonellen und Enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC)]. Detaillierte methodische Angaben zur Bestimmung von Antikörpertitern im Serum erfolgen in gesonderten Publikationen. Eine Übersicht zu allen im KiGGS bestimmten Analyten nach Themenbereichen sowie den verwendeten Analysemethoden und Geräten geben die **■ Tabelle 1 und 2**.

Qualitätssicherung

Die Messergebnisse wurden durch Ringversuche (externe Qualitätskontrolle) entsprechend der Richtlinie der Bundesärztekammer [9] sowie durch mitgeführte Kontrollproben (interne Qualitätskontrolle) abgesichert. Die internen Qualitätskontrollproben bestanden aus einem Paar, dessen Sollwerte jeweils im normalen und im pathologischen Bereich lagen. In den Messserien folgte auf eine festgelegte Probensequenz ein Kontrollpaar, sodass Abdriftungen in der Serie erkannt werden konnten. Bei Überschreiten des Kontrollbereichs wurden die Messungen für die dazugehörige Probensequenz

einschließlich der Kontrollproben wiederholt. Für die Errechnung der interseriellen Variationskoeffizienten über den Studienzeitraum (relative Unpräzision zwischen den Serien) diente für jede Analysenserie jeweils der Messwert der Kontrollprobe.

Die Supervision der internen und externen Qualitätskontrolle lag für alle Parameter in der Verantwortung des Epidemiologischen Speziallabors des RKI. Dies erforderte eine laufende Kontrolle der Messergebnisse und Qualitätssicherungsdaten durch beide Partner. Im laufenden Survey wurde diese im Rahmen gemeinsamer wöchentlicher Arbeitsbesprechungen realisiert. Auftretende Probleme, Ergebnisse der Ursachenforschung, Lösungsvorschläge, deren Umsetzung und Ergebnis wurden protokolliert.

Die Bestimmung der Leukozytenzahl als Teil des kleinen Blutbilds musste eingestellt werden, da der Hämatologie-Analyzer des externen Auftragnehmers nur auf die kurzen Transportzeiten von Vollblutproben innerhalb eines Klinikbetriebes ausgerichtet war.

Bei 3 Parametern erfolgten Methodenwechsel während der Studienlaufzeit, da die verwendeten Bestimmungsmethoden vom Markt genommen wurden. In der Regel konnte dies durch Parallelmessungen und lineare Umrechnung ausgeglichen werden. Beispielsweise wurde der Reagenzienwechsel bei C-reaktivem Protein (CRP) von SCIL auf Roche durch eine Parallelmessung von 40 Serumproben begleitet. Mit der daraus abgeleiteten Regressionsgleichung (Passing-Bablok) $y = -2,7 + 1,2 \cdot x$ konnten die 3655 SCIL-Werte in Roche-Werte (y) umgerechnet werden.

Die Konfiguration des *Helicobacter pylori*-Antikörpertests wurde vom Hersteller 2-mal geändert. In Abstimmung mit Virotech wurden daher die Cut-off-Einstellungen entsprechend angepasst, indem die Messergebnisse chargenabhängig mit Faktoren umgerechnet wurden.

Weniger einfach gestaltete sich die Umrechnung der Methode zur Bestimmung von Folsäure im Serum und in Erythrozyten nach Umstellung durch den Hersteller (Roche). Getrennt durchgeführte Vergleichsanalysen im Untersuchungslabor und durch den Hersteller ergaben differierende Regressionsdaten, sodass zwar

eine rechnerische Angleichung versucht werden kann, aber im Zweifelsfall die getrennte Auswertung erfolgen sollte.

Ein Methodenwechsel bei der Bestimmung von 25(OH)Vitamin D wurde notwendig, nachdem der schon im Pretest eingesetzte quantitative manuelle Enzymimmunoassay (Immundiagnostik) verstärkt Qualitätsprobleme zeigte. Nach 4072 Analysen wurde die Methode auf den automatisierten Lumineszenz-Immunoassay (DiaSorin) umgestellt. Dieser wurde vorher gegen ein Referenzverfahren (HPLC) und einen weiteren automatisierten Lumineszenz-Immunoassay (Nichols) validiert (Thierfelder, Publikation in Vorbereitung).

Eine weitere Kreuzvalidierung erfolgte für die Bestimmung von Jod im Urin. Die Methode nach dem Prinzip der Sandell-Kolthoff-Reaktion [10] mit Ammoniumperoxodisulfat-Vorbehandlung [11] wurde automatisiert und statt im Endpunktmodus als Kinetik durchgeführt. Das Verfahren wurde an der Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS) und einer konventionellen manuellen Sandell-Kolthoff-Photometrie validiert. Die Spearman-Korrelationskoeffizienten betragen jeweils 0,97 ($p < 0,01$) (Thierfelder, Publikation in Vorbereitung).

Bewertungsgrundlagen für die Interpretation der Messergebnisse

Die im KiGGS bestimmten Laborparameter wurden nach dem Standardisierungsgrad der Messmethodik und der Verfügbarkeit validierter alters- und geschlechtsspezifischer Referenzbereiche 5 Kategorien zugeordnet:

1. Parameter, für die geschlechts- und altersspezifische Referenzbereiche auf der Grundlage gut standardisierter Methoden und zitierfähiger Literaturstellen vorhanden sind, und für die sich eine Befundung auf dieser Grundlage problemlos gestaltet.
2. Parameter, für die geschlechts- und altersspezifische Referenzbereiche auf der Grundlage gut standardisierter Methoden und zitierfähiger Literaturstellen vorhanden sind, deren Übertragbarkeit auf die Studienpopulation aber möglicherweise problematisch ist.

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2007 · 50:757–770
DOI 10.1007/s00103-007-0238-2
© Springer Medizin Verlag 2007

W. Thierfelder · R. Dortschy · B. Hintzpeter · H. Kahl · C. Scheidt-Nave

Biochemische Messparameter im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS)

Zusammenfassung

Im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheitsurveys (KiGGS) in Deutschland wurde eine Reihe verschiedener Laborparameter bestimmt, um Elternangaben und anthropometrische Messdaten zu bestehenden Erkrankungen und Gesundheitsrisiken durch weitere objektive Messdaten zu ergänzen. Insgesamt wurden 43 Parameter zu 3 wesentlichen Themenbereichen erhoben: Nährstoffmangel, Seroepidemiologie zu durchgemachten Infektionskrankheiten und Impfstatus, Risikoindikatoren und Risikofaktoren für chronische, nicht übertragbare Erkrankungen. Je nach Verfügbarkeit valider Referenzbereiche oder Schwellenwerte spe-

ziell für Kinder und Jugendliche sowie des Standardisierungsgrades der jeweiligen Labormethodik wurden die Laborparameter in 5 Bewertungskategorien eingeteilt. Wir berichten hier erste, deskriptive Ergebnisse zu ausgewählten Laborparametern, die beispielhaft für diese 5 Kategorien stehen. Um die bevölkerungsmedizinische Bedeutung der Messergebnisse beurteilen zu können und gegebenenfalls auch versorgungsrelevante, normative Referenzbereiche daraus abzuleiten, sind weitergehende Analysen notwendig. Diese werden sich zunächst auf Querschnittsanalysen der Zusammenhänge zwischen Laborparametern und anderen gesundheitsrelevanten,

anthropometrischen und soziodemographischen Variablen konzentrieren. Mittel- und längerfristiges Ziel ist die Ableitung multidimensionaler Referenzbereiche unter gleichzeitiger Berücksichtigung mehrerer Laborparameter und zusätzlicher klinischer Informationen sowie die Überprüfung der prognostischen Validität von Referenzbereichen und Schwellenwerten für ausgewählte Laborparameter anhand der medizinischen Ergebnisse bei Weiterbeobachtung der Studienteilnehmer.

Schlüsselwörter

Gesundheitsurvey · Kinder · Jugendliche · Biochemische Messgrößen

Biochemical measures in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)

Abstract

In the framework of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS) a variety of biochemical parameters was determined in order to provide objective information on health status and particular health risks, in addition to parent interview data and anthropometric measurements. Overall 43 parameters covered three areas of particular public health interest: micronutrient deficiency, seroepidemiology of infectious diseases and immunization status, and risk indicators or risk factors for chronic non-communicable diseases. A review of available

evidence regarding valid reference or cut-off values as well as the standardization of laboratory methods led to the categorization of these parameters into five classification categories. Here, we discuss the present first descriptive results on selected parameters representing the various categories. In order to determine the public health impact of measurement results, and perhaps even derive normative reference data relevant to health care, more detailed analyses will be required. In the first step, these will focus on cross-sectional analyses of the association between biochemical parameters and oth-

er health-related anthropometric and socio-demographic variables. Intermediate and long-term objectives will include the construction of multidimensional reference values taking into account several laboratory data and other clinical information at the same time, and the prognostic validation of reference or cut-off values based on a follow-up of the study participants for clinical outcomes.

Keywords

Health-Survey · Children · Adolescents · Biochemical measures

Tabelle 1

Laboruntersuchungen zu den Komplexen „Nährstoffmangel“ und „Krankheitsindikatoren und Risikofaktoren im Zusammenhang mit nicht übertragbaren Erkrankungen“

Analyt (Einheit)	Methode	Gerät	VK %	K
Folsäure im Serum [ng/ml]	ECLIA, Folate I	Elecsys E 2010	11,1	4
Folsäure im Vollblut [ng/ml]	ECLIA, Folate I	Elecsys E 2010	11,1	4
Folsäure im Serum [ng/ml]	ECLIA, Folate II	Elecsys E 2010	11,4	4
Folsäure im Vollblut [ng/ml]	ECLIA, Folate II	Elecsys E 2010	11,4	4
Vitamin B12 [ng/l]	ECLIA	Elecsys E 2010	9,6	4
Eisen [µmol/l]	Ferrozin-Methode ohne Enteweißung (Roche, Mannheim)	Hitachi 917	1,7	2
s-TfR [mg/l]	Latexverstärkter Agglutinationstest (Behring, Marburg)	BNA-Nephelometer (Behring)	6,8	5
Ferritin [µg/l]	ECLIA	Elecsys E 2010	8,3	5
Erythrozytenzahl (RBC) [Mio./ml]	Impedanzprinzip	Cell-Dyn 3500 (Abbott, Wiesbaden)	1,8	1
Leukozyten (WBC) [k/µl]	Impedanzprinzip	Cell-Dyn 3500	3,0	
Hämoglobin im Blut (Hb) [g/dl]	Fotometrie	Cell-Dyn 3500	1,4	1
Hämatokrit (PCV) [%]	Rechenparameter	Cell-Dyn 3500	1,8	2
Mittlerer Hämoglobingehalt des Erythrozyten (MCH) [pg]	Rechenparameter	Cell-Dyn 3500	1,4	2
Mittlere Hämoglobinkonzentration in den Erythrozyten (MCHC) [g/dl]	Rechenparameter	Cell-Dyn 3500	1,4	2
Erythrozytenvolumen (MCV) [fl]	Rechenparameter	Cell-Dyn 3500	1,4	2
Cholesterin gesamt [mg/dl]	Vollenzymatische Cholesterin-Oxidase-PAP-Methode (Roche, Mannheim)	Hitachi 917	2,1	2
HDL-Cholesterin [mg/dl]	Homogener enzymatischer Farbstest (Roche, Mannheim)	Hitachi 917	2,9	2
LDL-Cholesterin [mg/dl]	Homogener enzymatischer Farbstest (Roche, Mannheim)	Hitachi 917	2,4	2
Triglyzeride [mg/l]	Gesamtglyzerin mit der GPO-PAP-Reaktion (Roche, Mannheim)	Hitachi 917	2,0	3
Homocystein [µmol/l]	Fluoreszenzpartikel-Immunoassay (Abbott)	AxSYM (Abbott)	5,2	4
Harnsäure [mg/dl]	Uricase-PAP-Reaktion (Roche, Mannheim)	Hitachi 917	1,4	2
C-reaktives Protein (CRP-S) [µg/l]	Immunologischer Trübungstest (bis Juni 2004 SCIL, Martinsried)	Hitachi 917	4,4	5
C-reaktives Protein (CRP-S) [µg/l]	Immunologischer Trübungstest (ab Juli 2004 Roche)	Hitachi 917	4,4	5
Glukose [mg/dl]	Hexokinase-Methode (Roche, Mannheim)	Hitachi 917	1,7	2
Glukose im Urin	Combur9			
HbA1c [%]	High performance liquid chromatography (HPLC)	Diastat (Bio-Rad, München)	3,5	5
TSH [µU/ml]	ECLIA	Elecsys E2010	3,9	5
Freies T3 (fT3) [pg/ml]	ECLIA	Elecsys E2010	5,9	5
Freies T4 (fT4) [pg/ml]	ECLIA	Elecsys E2010	5,3	5
Jod im Urin [µg/l]	Photometrie (Kinetik) nach Sandell-Kolthoff [10], Ammonium-Peroxodisulfat-Aufschluss [11]	Cobas Mira Plus (Roche, Grenzach-Whylen)	8,6	–
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	Enzymimmunoassay	MTP-Reader ATTC 340	23,5	4
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	Lumineszenzimmunoassay (LIA) (DiaSorin, Diezenbach)	Liaison (DiaSorin, Diezenbach)	11,7	4
Parathormon [pmol/l]	Lumineszenzimmunoassay (LIA) (DiaSorin, Diezenbach)	Liaison (DiaSorin, Diezenbach)	7,2	5
Kalzium [mmol/l]	Ortho-Kresolphthalein-Komplexon Methode (Roche, Mannheim)	Hitachi 917	2,3	2
Anorganisches Phosphat [mmol/l]	Ammonium-Phosphomolybdat-Methode (Roche, Mannheim)	Hitachi 917	1,7	2
Alkalische Phosphatase [U/l]	Optimierte Standard-Methode der IFCC (Roche, Mannheim)	Hitachi 917	2,8	2
Gamma-Glutamyltransferase (GGT) [U/l]	Optimierte IFCC-Methode (Roche, Mannheim)	Hitachi 917	2,2	2
Kalium [mmol/l]	Potentiometrie mit ionenselektiver Elektrode (Roche, Mannheim)	Hitachi 917	1,2	2
Gesamtprotein [g/dl]	Biuret-Reaktion (Roche, Mannheim)	Hitachi 917	2,0	2
Kreatinin im Urin (Spoturin)	Jaffé-Methode ohne Enteweißung (Roche, Mannheim)	Hitachi 917	2,7	5
Spezifisches IgE	Fluoreszenz-Immunoassay (CAP, Phadia)	UNICAP 1000	7,8	1

ECLIA: Elektro-Chemilumineszenz-Bindungsassay (Roche), VK: interserieller Variationskoeffizient über den Studienzeitraum, K: Kategorie der Bewertungsgrundlage zur Interpretation von Messergebnissen (s. Untersuchungsmethoden), IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Jod im Urin ist nicht personenbezogen interpretierbar!

Tabelle 2

Laborparameter zum Komplex „Durchseuchungsraten und Impfschutz“

Analyt (Einheit)	Methode (Hersteller)	Gerät	Cut off	
HSV1/HSV2-IgG (qualitativ)	Enzymimmunoassay (Focus Diagnostics, Cypress, USA)	ATT340 Reader	<0,7	Neg.
			<1,3	GW
Helicobacter pylori IgG (qualitativ)	Enzymimmunoassay (Genzyme Virotech)	ATT340 Reader	>11	Pos.
Anti-HAV [IU/ml]	ECLIA	Elecsys E2010	≥20	Pos.
Anti-HBs [mIU/ml]	ECLIA	Elecsys E2010	>10	Pos.
Anti-HBc (qualitativ)	ECLIA	Elecsys E2010	<1	Pos.
HBsAg (qualitativ)	ECLIA	Elecsys E2010	>1	Pos.
Masern-Antikörper [IU/ml]	Enzymimmunoassay (Behring)	Tecan Spectral Fluor plus	<150	Neg.
			≤300	GW
Mumps-Antikörper (Titer)	Enzymimmunoassay (Behring)	Tecan Spectral Fluor plus	<1:320	Neg.
			≤1:500	GW
Röteln-Antikörper [IU/ml]	Enzymimmunoassay (Behring)	Tecan Spectral Fluor plus	<4	Neg.
			≤7	GW
Polio-Antikörper (Serumverdünnung)	Neutralisationstest (in house)	Mikroskopie	<1:4	Neg.
EHEC-Antikörper (Titer)	Mikro-Widal (in house)	–	<1:160	Neg.
Salmonella-Antikörper (Titer)	Enzymimmunoassay (in house)	Labsystems Multiscan Ascent	<1:200	Neg.
			≤1:400	GW

GW: grenzwertig

- Parameter, für die gut standardisierte Messmethoden, aber keine Referenzbereiche speziell für Kinder existieren.
- Parameter, für die zwar Referenzbereiche für Kinder angegeben werden, die jedoch wegen problematischer Standardisierung der Messverfahren nur streng methodenspezifisch ausgewertet werden dürfen.
- Parameter mit schlecht gesicherten Angaben zu Referenzbereichen, wobei diese Unsicherheiten sowohl auf Standardisierungsdefizite bei den Messverfahren als auch eine fehlende oder schlecht gesicherte Datengrundlage speziell für Kinder zurückgehen.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Version 14.0 vorgenommen. Um repräsentative Aussagen treffen zu können, wurden die Analysen mit einem Gewichtungsfaktor durchgeführt, der Abweichungen der Netto-Stichprobe von der Bevölkerungsstruktur (Stand: 31.12.2004) hinsichtlich Alter (in Jahren), Geschlecht, Region (Ost/West/Berlin) und Staatsangehörigkeit korrigiert. Um die Korrelation der Probanden innerhalb einer Gemeinde

zu berücksichtigen, wurden die 95 %-Konfidenzintervalle und die p-Werte mit den SPSS-14-Verfahren für komplexe Stichproben bestimmt.

Der unabhängige Einfluss erklärender Variablen auf die Verteilung der einzelnen Laborparameter wurde zunächst in multivariablen linearen Regressionsmodellen (verallgemeinertes gemischtes lineares Modell) überprüft. Dabei wurden 6 wesentliche soziodemographische Kriterien berücksichtigt: Altersgruppen in Jahren (0–2; 3–6; 7–10; 11–13; 14–17), Geschlecht, sozioökonomischer Status der Familie [7] (hoch, mittel, niedrig), Migrationshintergrund (ja/nein), Region [alte Bundesländer vs. neue Bundesländer (inklusive Berlin)]; Wohnortgröße (ländliche Region = weniger als 5000 Einwohner; kleinstädtische Region = 5000 bis unter 20.000 Einwohner; mittelstädtische Region = 20.000 bis unter 100.000 Einwohner; großstädtische Region = 100.000 und mehr Einwohner). Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte durchweg alters- und geschlechtsspezifisch. Darüber hinausgehende Stratifizierungen wurden nur vorgenommen, wenn sich in der Regressionsanalyse Hinweise auf signifikante und klinisch relevante Gruppenunterschiede ergaben. Gruppenunterschiede mit p-Werten von < 0,05

oder mit 95 %-Konfidenzintervallen, die sich nicht überschneiden, wurden als statistisch signifikant gewertet.

Sofern gut validierte diagnostische Entscheidungskriterien verfügbar waren (betrifft nur Parameter der Kategorie 1 oder 2), wurden zusätzlich Prävalenzschätzungen auf Basis der beobachteten Verteilungen vorgenommen. Die Schätzer wurden in Prozent und die Grenzen der Konfidenzintervalle in derselben Einheit angegeben.

Ergebnisse

Parameter mit gut validierter diagnostischer Entscheidungsgrundlage (Bewertungsgrundlage der Kategorie 1)

Der Bewertungskategorie 1 sind lediglich die hämatologischen Parameter (Erythrozytenzahl, Hämoglobin-Konzentration) sowie die Serumkonzentration an spezifischem IgE zuzuordnen. Im Folgenden wird exemplarisch die Hämoglobin-Konzentration näher betrachtet.

Messwerte der Hämoglobin-Konzentration (Hb-Konzentration) liegen für 14,075 der 16,706 Probanden von 1–17 Jahren vor. Die Werte sind normal verteilt.

Abb. 1 ► Mittlere Hämoglobin-Konzentration (Mittelwert und 95%-KI) nach Alter und Geschlecht

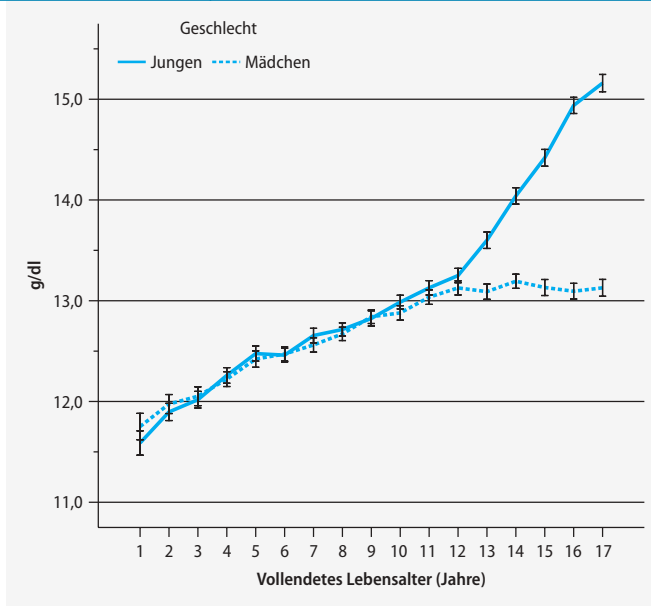
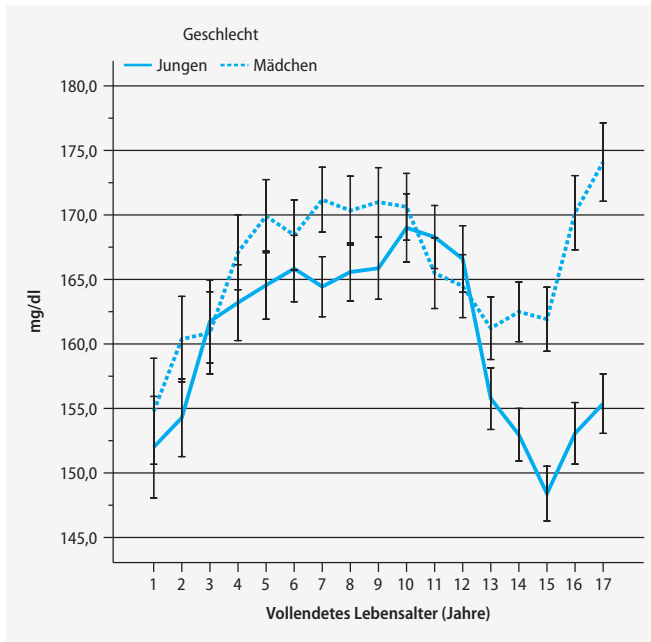


Abb. 2 ► Mittlere Gesamtcholesterinkonzentration im Serum (Mittelwert und 95%-KI) nach Alter und Geschlecht



Im Regressionsmodell werden keine signifikanten Unterschiede der Verteilung nach sozioökonomischem Status der Familie oder Hauptwohnsitz in den alten im Vergleich zu den neuen Bundesländern beobachtet. Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund weisen eine geringfügig niedrigere Verteilung der Hb-Konzentration im Vergleich zu Nicht-Migranten auf. Ebenso werden geringfügig niedrigere Verteilungen bei Bewohnern von ländlichen oder kleinstädtischen Gegenden im Vergleich zu Bewohnern von mittelgroßen und großen Städten beobachtet (Daten nicht gezeigt).

Den Verlauf der Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen nach Alter und Geschlecht zeigt **Abb. 1**. Die Verteilung der Messwerte für Jungen und Mädchen nimmt bis zum Alter von 12 Jahren einen fast identischen Verlauf. Danach werden geschlechtsspezifische Unterschiede deutlich: Während die Verteilung bei den Mädchen auf dem Niveau der 12-Jährigen konstant bleibt, steigen die Messwerte bei den Jungen weiter im Mittel um 0,40 g/dl pro Lebensjahr.

Einschätzungen zur Prävalenz von Anämie wurden auf der Grundlage von Empfehlungen der Centers for Disease

Control and Prevention (CDC) zur Definition einer Anämie anhand der gemessenen Hämoglobin-Konzentration in g/dl bei Kindern und Jugendlichen [12] vorgenommen (1–<2 Jahre: 11,0; 2–<5 Jahre: 11,1; 5–<8 Jahre: 11,5; 8–<12 Jahre: 11,9; 12–14 Jahre: 11,8; 15–<18 Jahre: 12,0 (Mädchen) 13,3 (Jungen) (**Tab. 3**).

Danach liegt eine Anämie bei insgesamt rund 7% der Mädchen und Jungen im Alter von 1–17 Jahren vor. Bei beiden Geschlechtern werden die höchsten Prävalenzen in der jüngsten Altersgruppe (1–2 Jahre) beobachtet. Ebenfalls konsistent für beide Geschlechter sind Anämien insgesamt signifikant häufiger bei Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund als bei deutschen Kindern und Jugendlichen. Insbesondere die Mädchen mit Migrationshintergrund weisen mit 12,5% eine doppelt so hohe Gesamtprävalenz auf wie die Mädchen ohne Migrationshintergrund. Innerhalb der Gruppe der Migranten sind die Mädchen auch häufiger betroffen als die Jungen, während für die Gesamtbevölkerung keine größeren Geschlechtsunterschiede existieren (**Tab. 3**). Anämien sind insgesamt häufiger in der Großstadt und in mittelgroßen Städten als in kleinstädtischen und ländlichen Regionen.

Parameter mit möglicherweise eingeschränkt übertragbaren alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwertempfehlungen (Bewertungsgrundlage der Kategorie 2)

In diese Gruppe fallen weitere hämatologische Parameter (Hämatokrit; Erythrozytenvolumen; mittlerer Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten; mittlere Hämoglobin-Konzentration in den Erythrozyten) sowie Serumkonzentrationen von Eisen, Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Harnsäure, Serum-Glukose, Kalium, Kalzium, anorganisches Phosphat, alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) und Gesamtprotein (**Tab. 1 und 2**). Beispielhaft für diese Gruppe werden hier die beobachteten Verteilungen für Serumgesamtcholesterin sowie HDL- und LDL-Cholesterin beschrieben.

Tabelle 3

Prävalenz (%) und Konfidenzintervalle (95 %-KI) von Anämie bei Unterschreiten alters- und geschlechtsspezifischer Grenzwerte der Hämoglobinkonzentration nach Empfehlungen der Centers of Disease Control and Prevention (CDC)

Altersgruppe Jahre	Jungen		Mädchen		Gesamt	
	%	95 %-KI	%	95 %-KI	%	95 %-KI
1–2	13,6	10,4–17,6	12,2	9,2–16,0	12,9	10,7–15,6
3–6	7,2	5,7–9,0	7,1	5,8–8,8	7,2	6,0–8,5
7–10	6,7	5,5–8,1	7,8	6,4–9,5	7,2	6,2–8,4
11–13	9,4	7,7–11,4	4,5	3,4–6,0	7,0	5,9–8,3
14–17	5,1	4,0–6,4	7,7	6,3–9,5	6,4	5,4–7,4
Gesamt	7,3	6,4–8,2	7,2	6,4–8,2	7,3	6,5–8,0
Migrant	9,3	7,6–11,3	12,5	10,2–15,2	10,8	9,2–12,7
Nicht-Migrant	6,9	6,1–7,8	6,2	5,4–7,1	6,5	5,9–7,3
Ländliche Region	6,4	5,0–8,3	5,8	4,3–7,9	6,1	4,8–7,7
Kleinstädtische Region	5,7	4,4–7,5	6,3	4,9–8,0	6,0	4,8–7,5
Mittelstädtische Region	8,3	6,5–10,4	7,5	6,0–9,5	7,9	6,4–9,7
Großstädtische Region	8,4	7,2–9,9	9,0	7,4–11,0	8,7	7,6–10,0

Messergebnisse zur Konzentration von Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin im Serum liegen für 14.248, 14.233 und 14.249 Studienteilnehmer vor. Die Regressionsanalyse ergibt keinen Hinweis auf konsistente, signifikante Einflüsse von Migrationsstatus, sozioökonomischem Status der Familie oder Wohnort. Lediglich für das HDL-Cholesterin wird ein geringfügiger Zusammenhang mit dem Sozialstatus beobachtet: Bei Studienteilnehmern aus Familien mit niedrigem Sozialstatus liegen die geschätzten, adjustierten Messwerte im Mittel um 1,1 mg/dl tiefer als bei Teilnehmern aus Familien mit hohem Status (Daten nicht gezeigt). Alter und Geschlecht zeigen übereinstimmend starke Effekte auf alle Cholesterin-Messparameter.

Den alters- und geschlechtsabhängigen Verlauf der mittleren Gesamtcholesterinkonzentration im Serum demonstriert **Abb. 2**. Bis zum Alter von 7 Jahren steigt sie bei beiden Geschlechtern stark an und bleibt bis zum Alter von 10 Jahren nahezu konstant. Danach fallen die Werte bis zum Alter von 15 Jahren wieder ab. Bei den Jungen ist dieser Abfall stärker ausgeprägt, sodass die Messwerte im Mittel signifikant unter denen der Mädchen liegen. Danach erfolgt wieder ein Anstieg. Im Endeffekt haben dann 17-jährige Mädchen im Mittel eine um 19 mg/dl höhere Serumkonzentration an Gesamtcholesterin als gleichaltrige Jungen. Ein ähnlicher

Verlauf nach Alter und Geschlecht ist für das LDL-Cholesterin im Serum zu beobachten (**Abb. 3**). Im Unterschied zum Gesamtcholesterin wird ein Plateau der Messwerte nach kontinuierlichem Anstieg im Kindesalter schon zwischen dem fünften und elften Lebensjahr erreicht. Die mittlere Serumkonzentration von HDL-Cholesterin steigt bei beiden Geschlechtern fast linear von etwa 45 mg/dl um 1–2 mg/dl pro Lebensjahr an (**Abb. 4**). Dabei werden Höchstwerte bei den Mädchen etwas früher erreicht als bei den Jun-

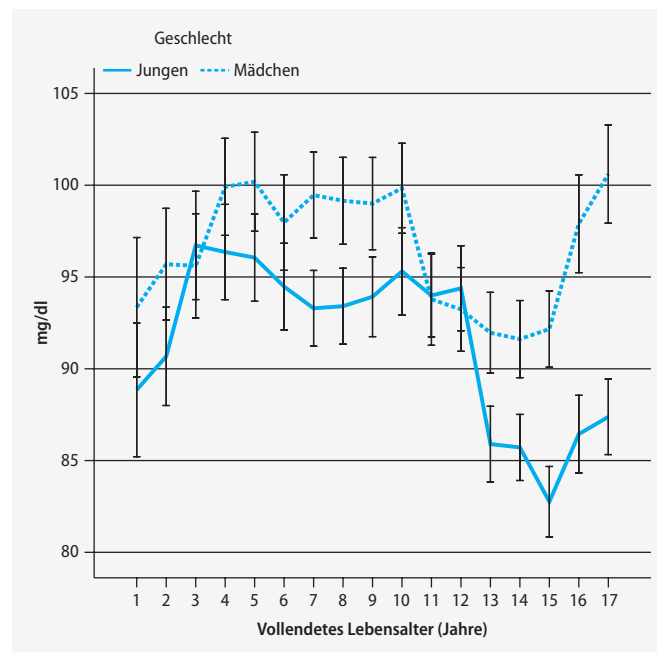


Abb. 3 ◀ Mittlere LDL-Cholesterinkonzentration im Serum (Mittelwert und 95 %-KI) nach Alter und Geschlecht

gen (im neunten bzw. elften Lebensjahr). Danach setzt bei den Jungen ein starker, ebenfalls linearer Abfall der Werte bis zum 15. Lebensjahr ein, wonach sich die Werte auf diesem Niveau einpendeln. Bei den Mädchen fallen die Werte zwischen 9 und 11 Jahren nur leicht ab, um danach leicht und ab dem 15. Lebensjahr wieder stärker anzusteigen. Der Geschlechtsunterschied wird ab dem 13. Lebensjahr erkennbar und ist im Alter von 17 Jahren bis auf eine Differenz angewachsen, die im Mittel 10 mg/dl beträgt (**Abb. 4**).

Die Perzentilen der Verteilung für Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin für die gesamte KiGGS-Studienpopulation sind nach Altersgruppe und Geschlecht in den **Tabellen 4, 5, 6** dargestellt. Für die Bewertung der Cholesterinkonzentration im Serum bei Kindern und Jugendlichen werden auf Basis der Ergebnisse des National Cholesterol Education Programs (NCEP) in den USA [13] die Grenzwerte für Erwachsene international auch auf Kinder übertragen: > 200 mg/dl für Gesamtcholesterin, > 130 mg/dl für LDL-Cholesterin und < 35 mg/dl für HDL-Cholesterin. Die Grenzwerte für Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin überschreiten insgesamt 7 % der Jungen und 11 % bzw. 10 % der Mädchen, den Grenzwert für HDL-Cholesterin unterschreiten insgesamt 4 % der Jungen und 3 % der Mädchen (**Tabellen 7, 8, 9**).

Tabelle 4

Verteilung für Gesamtcholesterin im Serum [mg/dl] mit Median (Med) und 90. Perzentilbereich (p5, p95)

Altersgruppe Jahre	Jungen		Mädchen		Gesamt	
	Med	p5-p95	Med	p5-p95	Med	p5-p95
1-2	152	114-196	157	111-204	154	112-199
3-6	162	121-213	165	124-213	163	123-213
7-10	164	128-211	169	129-217	167	129-213
11-13	161	120-215	161	124-209	161	122-211
14-17	150	114-198	163	122-222	157	117-212
Gesamt	159	118-208	164	124-216	161	121-212

Tabelle 5

Verteilung für LDL-Cholesterin im Serum [mg/dl] mit Median (Med) und 90. Perzentilbereich (p5, p95)

Altersgruppe Jahre	Jungen		Mädchen		Gesamt	
	Med	p5-p95	Med	p5-p95	Med	p5-p95
1-2	88	55-132	94	55-136	91	55-134
3-6	94	59-140	98	60-144	96	60-141
7-10	92	60-135	98	61-143	95	60-138
11-13	88	55-135	91	55-137	89	55-136
14-17	83	50-125	92	58-142	88	54-135
Gesamt	89	55-134	94	58-141	91	56-138

Tabelle 6

Verteilung für HDL-Cholesterin im Serum [mg/dl] mit Median (Med) und 90. Perzentilbereich (p5, p95)

Altersgruppe Jahre	Jungen		Mädchen		Gesamt	
	Med	p5-p95	Med	p5-p95	Med	p5-p95
1-2	48,2	28,6-67,5	47,0	27,3-69,1	47,8	28,1-68,6
3-6	54,6	34,9-78,9	54,3	35,4-75,3	54,4	35,2-77,4
7-10	59,7	40,1-82,8	57,8	39,1-79,9	58,7	39,6-81,7
11-13	57,2	38,2-82,7	56,4	38,6-79,7	56,7	38,3-80,9
14-17	50,2	35,0-72,2	57,6	38,8-81,4	53,9	36,5-77,4
Gesamt	54,3	35,7-79,1	56,1	36,6-78,9	55,2	36,2-79,0
Niedriger sozialer Status	54,1	35,5-79,0	54,7	35,4-78,7	54,4	35,4-78,9
Mittlerer sozialer Status	54,6	36,1-79,5	56,5	37,3-78,7	55,6	36,6-79,0
Hoher sozialer Status	54,4	36,0-79,0	56,4	38,2-80,0	55,4	36,9-79,7

Parameter ohne validierte Referenzbereiche speziell für Kinder und Jugendliche (Bewertungsgrundlage der Kategorie 3)

Als einziges Beispiel für diese Bewertungskategorie können die Triglyzeridwerte (Triacylglyceride) im Serum herangezogen werden. Die Serumkonzentration an Triglyzeriden konnte bei 14.250 Jungen und Mädchen bestimmt werden. Aufgrund der nicht standardisierten präanalytischen Rahmenbedingungen (variable

Nahrungskarenz) ist die Verteilung der Messwerte nach Alter und Geschlecht in den einzelnen Gruppen starken Streuungen unterworfen (■ **Tabelle 10**). Beim Mittelwertvergleich haben Migranten signifikant niedrigere Triglyzerid-Serumkonzentrationen als Nicht-Migranten. Besonders stark tritt diese Differenz bei den Mädchen zutage (Daten nicht gezeigt). Der alters- und geschlechtsabhängige Verlauf der Mittelwerte mit 95%-KI ist in ■ **Abb. 5** dargestellt. Auch hier fällt die starke Streuung auf. Mädchen ab 16 Jahren haben im Mittel signifikant niedrigere

Triglyzerid-Serumkonzentrationen als gleichaltrige Jungen.

Parameter, für die zwar Referenzbereiche für Kinder angegeben werden, jedoch mit starker Methodenabhängigkeit (Bewertungsgrundlage der Kategorie 4)

Dieser Gruppe sind wiederum mehrere Messgrößen zuzuordnen: Folsäure im Serum und im Erythrozyten; Homocystein; 25-Hydroxy-Vitamin-D₃ (Calcidiol), Vitamin B₁₂. Auf die Calcidiol-Serumkonzentration wird hier exemplarisch näher eingegangen. Aufgrund des Methodenwechsels lagen nur für 10.115 Kinder und Jugendliche gültige Messwerte vor. Die Versorgung mit Vitamin D erfolgt vor allem durch endogene Synthese in der Haut unter Einwirkung von UV-Licht. Daher liegen große saisonale Schwankungen vor, die sich im Regressionsmodell in einem starken signifikanten Einfluss des Untersuchungsmonats widerspiegeln, der als zusätzliche Erklärungsvariable aufgenommen wurde. Im Regressionsmodell zeigten sich signifikante, unabhängige Einflüsse von Migrationshintergrund, Sozialstatus der Familie, Wohnortgröße und Region (Daten nicht gezeigt). Einen entscheidenden Einflussfaktor stellt das Alter der Probanden dar. ■ **Tabelle 11** zeigt die Perzentilen der Verteilung von Serum-Calcidiol nach Alter, Geschlecht und Migrationshintergrund. Es wird deutlich, dass zunehmendes Alter der Jungen und Mädchen mit einer kontinuierlichen Abnahme der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen einhergeht. Die Mediane der Verteilung zeigen mit 59,8 nmol/l bei Mädchen bzw. 63,6 nmol/l bei Jungen im Alter von 0-2 Jahren die höchsten Werte. Jenseits dieser Altersgruppe, in der viele Säuglinge Vitamin-D-Supplemente erhalten, nimmt der Vitamin-D-Spiegel mit zunehmendem Alter beständig ab. Jungen im Alter von 14-17 Jahren und Mädchen im Alter von 11-13 Jahren weisen mit 36,8 nmol/l bzw. 35,7 nmol/l die niedrigsten medianen Werte auf.

Bei Kindern mit Migrationshintergrund liegt der beobachtete Median der Gesamtverteilung mit 34,8 nmol/l deut-

Abb. 4 ► **Mittlere HDL-Cholesterinkonzentration im Serum (Mittelwert und 95%-KI) nach Alter und Geschlecht**

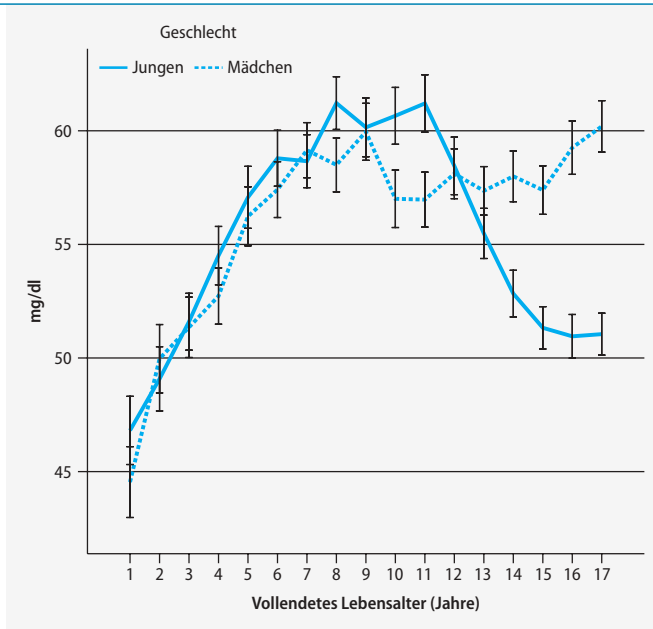
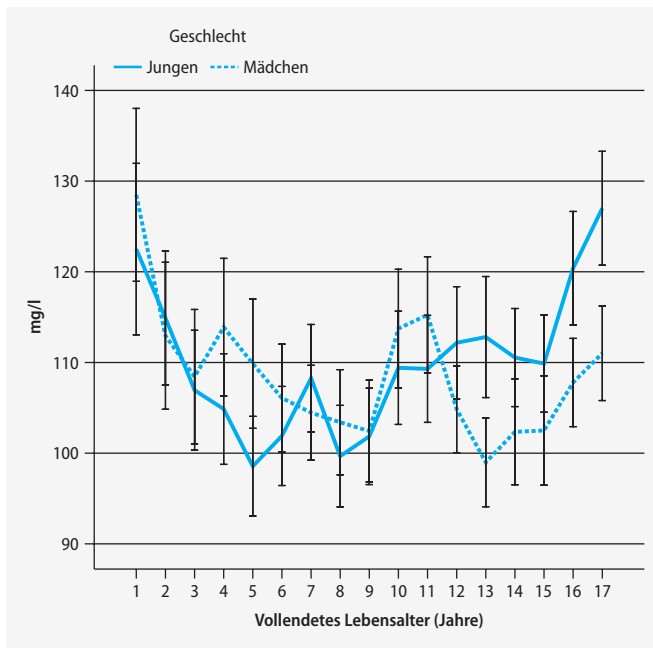


Abb. 5 ► **Mittlere Triglyzeride-Serumkonzentration (Mittelwert und 95%-KI) nach Alter und Geschlecht**



lich unter dem der Gruppe der Kinder ohne Migrationshintergrund (43,5 nmol/l). Geschlechtsspezifische Unterschiede sind dabei nicht auszumachen (Daten nicht gezeigt).

Parameter mit schlecht gesicherter Datengrundlage zu Referenzbereichen speziell für Kinder und Jugendliche (Bewertungsgrundlage der Kategorie 5)

Diese Gruppe stellt die zweitgrößte, bestehend aus Serum-Transferrin-Rezeptor (S-TfR), Ferritin, C-reaktivem Protein (CRP),

glykosyliertem Hämoglobin (HbA_{1c}), TSH, freiem T₃ und T₄, Parathormon. Exemplarisch für diese Gruppe wird die Verteilung der CRP-Serumkonzentration hier dargestellt. Insgesamt liegen Messwerte für 14.132 Studienteilnehmer vor. Bei 2,1% wurden extreme Messwerte bis 129.530 µg/l beobachtet. Für die Analyse der Messwertverteilung wurden Werte oberhalb der Grenze von 2800 µg/l (entspricht der Obergrenze bis 15 Jahre [14]) ausgeschlossen, das entspricht einem Anteil von 9,4%. In **Abb. 6** sind leichte geschlechtsspezifische Unterschiede zu erkennen, wobei die Jungen etwas nied-

rigere Mittelwerte aufweisen. Ein ansteigender Trend zeichnet sich bei Jungen ab 10 Jahren, stärker noch bei Mädchen ab 13 Jahren ab. Bei Studienteilnehmern aus Familien mit hohem Sozialstatus liegen die geschätzten, adjustierten Messwerte im Mittel mit 506 µg/l um 86 µg/l niedriger als bei Kindern und Jugendlichen aus Familien mit niedrigem Status. Ebenso ist bei Studienteilnehmern mit Migrationshintergrund der geschätzte Mittelwert von 575 µg/l signifikant um 62 µg/l gegenüber den Nicht-Migranten erhöht (Daten nicht gezeigt).

Gemäß den derzeit verfügbaren Empfehlungen wurden die Messergebnisse als unauffällig klassifiziert, wenn sie bis zu einem Alter von 15 Jahren unter 2800 µg/l, bei den älteren unter 5000 µg/l lagen [14]. Zusätzlich wurde eine Kategorie „stark erhöht“ aus Werten über 10.000 µg/l CRP gebildet. Die daraus abgeleiteten Prävalenzen sind in **Table 12** aufgeführt. Kinder unter 7 Jahren haben deutlich häufiger sowohl ein erhöhtes als auch ein stark erhöhtes CRP als die anderen Gruppen.

Diskussion

Die im KiGGS erhobenen biochemischen Messparameter sollen einen objektiven Beitrag zur Einschätzung von Krankheitsprävalenzen auf Basis der Elternangaben und zur Verbreitung bestimmter Gesundheitsrisiken, z. B. Nährstoffmangelsituationen liefern. Die Interpretation der Ergebnisse setzt aber die Existenz valider Referenzbereiche und Schwellenwerte voraus. Diese Voraussetzung ist jedoch für viele der im KiGGS untersuchten Parameter nicht erfüllt. Publierte und allgemein verwendete Referenzbereiche [14, 15, 16, 17, 18] beruhen in der Regel auf kleinen Stichprobenuntersuchungen bei kranken Kindern und gesunden, aber nicht repräsentativen Vergleichsgruppen aus der Klinik. Eine eingeschränkte Stichprobengröße lässt zudem meist keine ausreichend stratifizierte Analyse nach Alter, Geschlecht und anderen möglichen Einflussfaktoren, z. B. dem körperlichen Reifestatus zu.

Gemessen an der Verfügbarkeit gut validierter, alters- und geschlechtsspezifischer Referenzbereiche für Kinder und Jugendliche wurden die für die KiGGS-

Tabelle 7

Prävalenz (%) und Konfidenzintervalle (95 %-KI) einer erhöhten Gesamtcholesterin-Konzentration im Serum nach Definition des National Cholesterol Education Program (NCEP) (>200mg/dl)

Altersgruppe Jahre	Jungen		Mädchen		Gesamt	
	%	95 %-KI	%	95 %-KI	%	95 %-KI
1–2	3,3	2,1–5,3	5,8	4,1–8,2	4,5	3,4–6,0
3–6	9,1	7,6–11,0	11,0	9,3–12,9	10,0	8,8–11,3
7–10	9,2	7,9–10,7	12,7	10,8–14,8	10,9	9,7–12,2
11–13	9,3	7,8–11,1	8,9	7,4–10,6	9,1	8,0–10,3
14–17	4,3	3,5–5,5	13,3	11,3–15,5	8,7	7,6–9,9
Gesamt	7,3	6,7–8,0	11,3	10,4–12,3	9,3	8,7–9,9

Tabelle 8

Prävalenz (%) und Konfidenzintervalle (95 %-KI) einer erhöhten LDL-Cholesterin-Konzentration im Serum nach Definition des National Cholesterol Education Program (NCEP) (>130 mg/dl)

Altersgruppe Jahre	Jungen		Mädchen		Gesamt	
	%	95 %-KI	%	95 %-KI	%	95 %-KI
1–2	5,6	3,9–8,0	8,0	5,9–10,9	6,7	5,3–8,6
3–6	9,8	8,1–11,7	11,3	9,5–13,4	10,5	9,2–11,9
7–10	7,1	5,9–8,5	10,5	9,0–12,2	8,7	7,7–9,9
11–13	7,6	6,3–9,3	7,3	5,9–9,1	7,5	6,4–8,7
14–17	3,7	2,9–4,8	10,1	8,6–12,0	6,8	5,9–7,9
Gesamt	6,6	6,0–7,3	9,8	8,9–10,7	8,1	7,6–8,8

Tabelle 9

Prävalenz (%) und Konfidenzintervalle (95 %-KI) einer erniedrigten HDL-Cholesterin-Konzentration im Serum nach Definition des National Cholesterol Education Program (NCEP) (<35 mg/dl)

Altersgruppe Jahre	Jungen		Mädchen		Gesamt	
	%	95 %-KI	%	95 %-KI	%	95 %-KI
1–2	13,3	10,1–17,3	14,3	11,0–18,5	13,8	11,4–16,5
3–6	5,2	4,0–6,7	4,4	3,3–5,8	4,8	4,0–5,7
7–10	1,7	1,1–2,4	2,5	1,8–3,4	2,0	1,6–2,6
11–13	2,3	1,6–3,3	1,9	1,3–2,9	2,1	1,6–2,7
14–17	5,1	4,0–6,4	1,8	1,2–2,7	3,5	2,9–4,3
Gesamt	4,3	3,8–4,9	3,4	2,9–3,9	3,8	3,5–4,2

Studienpopulation bestimmten Messparameter in 5 Gruppen unterteilt. Dabei wurde auch der Standardisierungsgrad der laboranalytischen Methoden für die jeweiligen Parameter berücksichtigt.

Vergleich mit publizierten Studienergebnissen

Die hier beobachtete Geschlechts- und Altersabhängigkeit der Hämoglobin-Konzentration findet in publizierten Referenzbereichen ihre Bestätigung [14, 15, 16, 17,

18]. Signifikante Geschlechtsunterschiede mit höheren Messwerten bei den Jungen als bei den Mädchen werden ab dem zwölften Lebensjahr evident, was ein Hinweis auf einen Einfluss der beginnenden Pubertätsentwicklung sein kann. In einer finnischen Therapiestudie bei Jungen mit verspäteter Pubertät konnte der direkte Effekt von Androgenen auf den Anstieg der Hämoglobin-Konzentration nachgewiesen werden [19].

Bevölkerungsbezogene Verteilungsdaten für Hämoglobin bei Kindern und

Jugendlichen wurden in den 1980er-Jahren in den USA im National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) II 1976–80 erhoben [20]. Die dort für 2314 weiße Kinder zwischen 3 und 17 Jahren berichtete Verteilung stimmt bis zum zwölften Lebensjahr mit der im KiGGS beobachteten gut überein. Bei den älteren Kindern und Jugendlichen liegen die Mittelwerte für KiGGS-Studienteilnehmer insgesamt um ca. 1 g/dl niedriger.

Sowohl die WHO [21] als auch die CDC [12] haben Richtwerte für die Definition einer Eisenmangelanämie auf der Grundlage von Hämoglobinwerten allein veröffentlicht. Anzumerken ist jedoch, dass sich sowohl die WHO- als auch die CDC-Grenzwerte nur teilweise mit in Deutschland [14] und auch in den USA [22] publizierten Referenzbereichen decken, die CDC-Werte mehr, die WHO-Werte weniger. Erstere wurden deshalb für unsere Prävalenzschätzung ausgewählt. In einer vertiefenden Auswertung müssen die Grenzen entsprechend der CDC-Empfehlung unter Einbeziehung der Eisenstoffwechsel- und Entzündungsparameter neu berechnet werden.

Bevölkerungsbezogene Daten für Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin wurden in den USA in den 1990er-Jahren bei Kindern ab 4 Jahren (LDL ab 12 Jahre) im NHANES III erhoben [23]. Der Vergleich mit KiGGS-Daten ist nur eingeschränkt möglich, da Unterschiede in der Laboranalytik nicht auszuschließen sind. Dies betrifft insbesondere das HDL-Cholesterin, das bis in die 1990er-Jahre mit der Präzipitationsmethode, und das LDL-Cholesterin, das nach der Friedewald-Formel berechnet wurde. Tatsächlich stimmen für das Gesamtcholesterin Verteilungen im KiGGS und im NHANES III hinsichtlich der 5., 50. und 95. Perzentile fast überein. Bei LDL-Cholesterin sind Median und 5. Perzentile nahezu identisch, während die 95. Perzentile im NHANES III um ca. 14 mg/dl höher liegt als im KiGGS. Die HDL-Cholesterinwerte liegen in den USA an allen Perzentilen um 5–6 mg/dl niedriger. Die Werte aller 3 Lipidklassen liegen bei finnischen Jugendlichen [24] deutlich höher als in den USA und KiGGS.

Die hier beobachtete Geschlechtsabhängigkeit und der durch 2 Wendepunkte

Tabelle 10

Verteilung für Triglyzeride (Triacylglyceride) im Serum [mg/l] mit Median (Med) und 90. Perzentilbereich (p5, p95)

Altersgruppe Jahre	Jungen		Mädchen		Gesamt	
	Med	p5-p95	Med	p5-p95	Med	p5-p95
1-2	100	45-250	101	46-240	101	45-247
3-6	89	40-216	91	44-227	90	42-220
7-10	89	39-219	92	46-214	91	42-217
11-13	93	41-242	93	44-219	93	42-227
14-17	98	45-255	92	44-204	95	44-235
Gesamt	93	41-236	92	44-220	93	43-228
Migrant	92	40-228	85	41-200	89	41-216
Nicht-Migrant	93	42-238	94	45-222	94	43-231

Tabelle 11

Verteilung für 25-Hydroxy-Vitamin-D (Calcidiol) im Serum [nmol/l] mit Median (Med) und 90. Perzentilbereich (p5, p95)

Altersgruppe Jahre	Jungen		Mädchen		Gesamt	
	Med	p5-p95	Med	p5-p95	Med	p5-p95
1-2	63,6	20,5-119,0	59,8	19,4-114,0	61,9	19,4-115,0
3-6	44,0	13,9-97,4	44,1	16,1-93,6	44,1	15,0-95,8
7-10	42,9	15,2-90,8	40,3	14,1-86,9	41,7	14,8-89,1
11-13	39,6	14,9-87,9	35,7	9,0-74,5	38,0	12,7-80,9
14-17	36,8	11,9-88,8	41,1	13,5-104,0	39,3	12,3-96,3
Gesamt	42,4	14,1-96,2	41,4	13,8-96,4	41,9	13,9-96,3
Migrant	35,5	10,1-89,7	34,2	8,0-94,1	34,8	8,9-92,5
Nicht-Migrant	43,9	15,1-97,2	42,9	15,4-97,0	43,5	15,2-97,2

Tabelle 12

Prävalenzen (%) und Konfidenzintervalle (95 %-KI) für normales, erhöhtes und stark erhöhtes C-reaktives Protein (CRP)

Altersgruppe Jahre	Normal		Erhöht		Stark erhöht	
	%	95 %-KI	%	95 %-KI	%	95 %-KI
1-2	85,2	82,8-87,4	10,0	8,2-12,1	4,8	3,5-6,5
3-6	88,6	87,2-89,9	8,6	7,5-9,8	2,8	2,3-3,5
7-10	92,4	91,2-93,4	6,0	5,1-7,1	1,6	1,2-2,1
11-13	94,0	92,8-94,9	4,8	4,0-5,9	1,2	0,8-1,7
14-17	92,7	91,7-93,6	5,2	4,5-6,0	2,2	1,7-2,8
Gesamt	91,5	90,9-92,2	6,3	5,8-6,8	2,1	1,9-2,4

charakterisierte Altersgang beim Gesamtcholesterin ist in der Literatur bereits beschrieben worden [25, 26]. Als Grund für die Abnahme des Gesamtcholesterins bei Jungen nach der Pubertät wird der gleichzeitige starke Rückgang der HDL-Werte angesehen [25].

Vor dem Hintergrund einer zunehmenden Prävalenz von Adipositas im Kindes- und Jugendalter haben auch pädiatrische Untersuchungen in Deutschland seit einiger Zeit kardiovaskuläre

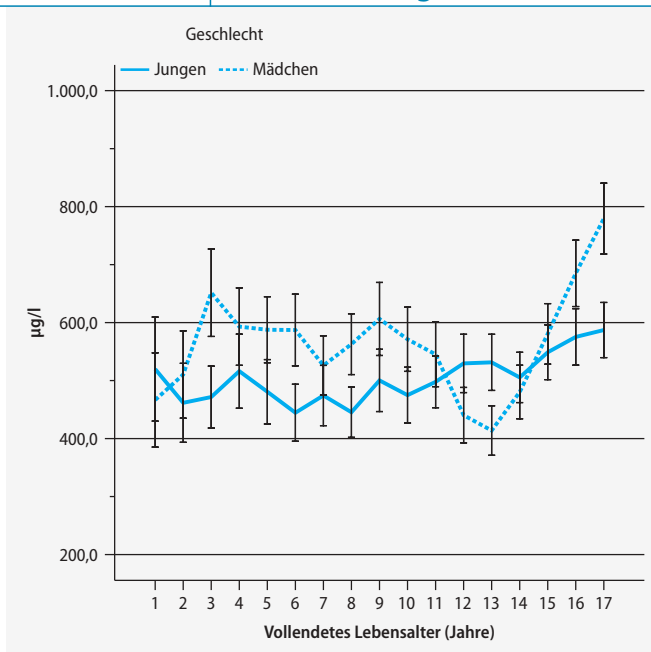
Risikofaktoren einbezogen. In einem in Deutschland über Spezialambulanzen gewonnenen Studienkollektiv von insgesamt 1004 übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen im Alter von 4-18 Jahren lag die ermittelte Prävalenz von Dyslipidämie für alle Altersgruppen deutlich über dem der normalgewichtigen Kontrollgruppe [27]. Der Definition von Dyslipidämie zugrunde liegen die in den USA vom National Cholesterol Education Program empfohlenen Grenzwerte [13].

Welchen relativen Einfluss Körpergewicht, Reifestatus, Bewegung, Ernährung und Einnahme bestimmter Medikamente auf die Serum-Cholesterinverteilung haben, werden vertiefende Auswertungen im KiGGS zeigen.

Die Verteilungsdaten für Triglyzeride werden bekannterweise stark durch die Dauer der Nahrungskarenz vor der Blutabnahme beeinflusst. Daher wurden im NHANES [23] Studienteilnehmer mit einer Nahrungskarenz unter 9 Stunden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Dies erklärt, warum der Median der Verteilung im NHANES um 22 % unter dem in unserer Population beobachteten liegt. Sollten Auswertungen unter Berücksichtigung der protokollierten Nahrungskarenz keine wesentliche Änderung der Datenlage bringen, müsste in zukünftigen Surveys eine standardisierte Präanalytik mit Einhaltung einer vorgegebenen Nahrungskarenz wenigstens für eine Teilstichprobe in Erwägung gezogen werden.

Aufgrund seiner hohen Serumkonzentration und der langen Halbwertszeit ist 25-Hydroxy-Vitamin-D der sinnvollste und bestimmungstechnisch gut zu fassende Indikator der zur Verfügung stehenden Vitamin-D-Reserven. Dieses wird unter UV-Einfluss aus Vorstufen in der Haut synthetisiert oder über die Nahrung aufgenommen. Die klinische Interpretation von Serum-Calcidiol-Messwerten wird in der Praxis derzeit dadurch erschwert, dass eine Fülle unterschiedlicher Messmethoden auf dem Markt ist, Standardisierungen für die einzelnen Methoden unzureichend sind und Kreuzvalidierungen zum Abgleich zwischen den verschiedenen Methoden fehlen. In der Literatur zu findende Grenzwertempfehlungen für Erwachsene beziehen sich in der Regel nur auf spezielle kompetitive Protein-Bindungstests [28] und können nicht ohne weiteres verallgemeinert werden. Unsere Beobachtung, dass Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin-D bei Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund deutlich niedriger liegen als bei Nicht-Migranten, stimmt mit Ergebnissen verschiedener internationaler Studien überein. Untersuchungen im NHANES III zeigten, dass Jugendliche mit dunkler Hautfarbe im Mittel niedrigere Vitamin-D-Werte aufwiesen

Abb. 6 ► **Mittlere CRP-Serumkonzentration (Mittelwert und 95%-KI) nach Alter und Geschlecht unterhalb der Obergrenze von 2800 µg/l**



als solche mit heller Hautfarbe [29]. Ähnliche Beobachtungen wurden in weiteren Studien aus den USA [30, 31] und aus anderen Ländern [32, 33] gemacht.

Das C-reaktive Protein (CRP) ist als Akut-Phase-Protein schon lange als Marker für systemische Entzündungsreaktionen bekannt. Bei einem akuten Geschehen kann sich die Konzentration aus einem Basisbereich zwischen $<100 \mu\text{g/l}$ – $600 \mu\text{g/l}$ schlagartig um das 200-Fache erhöhen. Drastische Erhöhungen über $10.000 \mu\text{g/l}$ wurden den Studienteilnehmern noch vor Zusendung des schriftlichen Befundberichts mitgeteilt. Aber selbst innerhalb der empfohlenen Referenzbereiche unterhalb von 2800 – $5000 \mu\text{g/l}$ bleibt noch Raum für eine 10-fache Erhöhung. Dieser „normale“ Bereich hat Bedeutung erlangt, seitdem bekannt ist, dass leicht bis moderat erhöhte CRP-Werte bei Erwachsenen Bedeutung für die Voraussage kardiovaskulärer Ereignisse haben. Die präventivmedizinischen Implikationen sind jedoch selbst bei Erwachsenen noch nicht eindeutig geklärt [34]. Inwieweit entsprechende Zusammenhänge auch auf Kinder und Jugendliche zu übertragen sind, ist Gegenstand derzeitiger wissenschaftlicher Untersuchungen [35]. Weitere Studien haben ergeben, dass die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva bei Frauen zu einem signifikanten Anstieg des CRP auf das ca. 3- bis 4-Fache des Basiswertes führt [36, 37]. Dieser beobachtete Effekt könnte

auch eine Erklärung für den Anstieg der CRP-Mittelwerte bei den Mädchen ab dem 13. Lebensjahr liefern (■ **Abb. 6**). Gleichsinnig mit den Mittelwerten steigt auch der Anteil von Anwenderinnen hormoneller Kontrazeptiva in unserer Studie [38]. Im KiGGS soll in vertiefenden Querschnittsanalysen zunächst überprüft werden, welche Faktoren Einfluss auf die CRP-Serumkonzentration außerhalb des akut-entzündlichen Messbereiches bei Kindern und Jugendlichen nehmen. Im Besonderen wird der Zusammenhang zu den Serumlipiden und anderen Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen analysiert werden.

Methodische Aspekte

Die Qualitätssicherung von Laboranalysen in epidemiologischen Studien ist vor besondere Herausforderungen gestellt. So ist eine hohe Präzision der Messungen erforderlich, um auch geringe Gruppenunterschiede statistisch absichern zu können. Besonders in lang andauernden Studien ist auf sorgfältige Einhaltung der Kalibrationsparameter zu achten, damit systematische Fehler nicht Trends überlagern oder vortäuschen. Sowohl Verfahren als auch Geräte müssen für die Besonderheiten von Surveyproben (lange Transportzeiten, Lagerung) geeignet sein. Darüber hinaus muss deren Funktionsprinzip über lange Zeit Bestand haben, damit sich

differente Verteilungen aus mehreren Studien nicht letztendlich als Laborartefakte herausstellen.

Waren in den vorangegangenen Surveys ausschließlich die Labore des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes, später des RKI mit den Untersuchungen befasst, trat mit dem KiGGS eine Neuerung ein. Erstmals erfolgte eine gezielte Auslagerung der Bestimmung einer Reihe standardisierter biochemischer und serologischer Parameter nach wirtschaftlichen Gesichtspunkten. Das betraf viele Kernparameter aus den Nationalen Untersuchungssurveys [39] und dem Bundes-Gesundheitsurvey 1998 [40]. Um die Konsistenz der Messungen für diese Kernparameter zu prüfen, wurde zu Beginn des KiGGS ein Laborvergleich zwischen dem Epidemiologischen Speziallabor des RKI und dem Auftragslabor an 100 konsekutiven Klinikproben durchgeführt. Für gegebenenfalls erforderliche Umrechnungen sollten Regressionsgleichungen ermittelt werden. Es zeigte sich, dass selbst standardisierte Messmethoden sensibel auf Methoden-, Geräte- bzw. Laborwechsel reagieren. Speziell für HDL-Cholesterin, Kalium, Kalzium, Magnesium, Folsäure, Ferritin, fT4 und HbA_{1c} sind die Unterschiede in der Verteilung der Messergebnisse aufgrund starker Streuungen und nicht linearer Abhängigkeiten rechnerisch nicht einfach auszugleichen. Das bedeutet, dass die Indikation für einen Laborwechsel in künftigen epidemiologischen Untersuchungen sehr streng gestellt werden muss, insbesondere wenn Trendanalysen der Labordaten geplant sind. Auf die Notwendigkeit zentraler Referenzlabors für epidemiologische Studien ist auch im Zusammenhang mit internationalen Vergleichstudien immer wieder hingewiesen worden. Im Rahmen der Planungen für zukünftige europaweite Gesundheitssurveys ist diese Diskussion hochaktuell.

Implikationen

Sind validierte Bezugsgrößen nicht oder nur eingeschränkt verfügbar, können repräsentative bevölkerungsbezogene Untersuchungen zur Entwicklung von Referenz- oder Schwellenbereichen beitragen. Im Vordergrund steht hier zunächst die deskriptive statistische Analyse zur Ver-

teilung biochemischer Messgrößen in der Normalbevölkerung und in bestimmten Untergruppen, unter Berücksichtigung von gleichzeitig erhobenen Informationen zum soziodemographischen Hintergrund, zu Messgrößen wie Blutdruck und Körpergewicht, ärztlich diagnostizierten Erkrankungen und aktuellen Medikationen. Gruppeneinteilungen erfolgen auf statistischer Grundlage z. B. über die Berechnung von Perzentilen oder eine Bezugnahme der beobachteten Messwertverteilung auf die Standardnormalverteilung. Um die diagnostische oder prognostische Wertigkeit dieser Gruppeneinteilungen zu überprüfen, müssen sich weitere Auswertungsstufen anschließen. Hierzu zählt idealerweise die Outcome-Forschung, die jedoch eine längere Weiterbeobachtung der Studienkohorte im Hinblick auf bestimmte Zielkriterien (Erkrankungen, Veränderungen anthropometrischer Messgrößen) voraussetzt. Eine weitere Möglichkeit eröffnet sich durch den gezielten Vergleich der Messwertverteilung zwischen zwei Stichproben, der bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe einerseits und einer definierten Stichprobe eindeutig erkrankter Personen andererseits.

Schlussfolgerungen und Ausblick

An dieser Stelle werden methodische Grundlagen und erste deskriptive Ergebnisse zur Verteilung der im KiGGS bestimmten laborchemischen Messparameter vorgestellt. Gut validierte Referenzbereiche oder diagnostische Schwellenwerte zur Interpretation der Messergebnisse bei Kindern und Jugendlichen sind nur eingeschränkt verfügbar. Daher werden weitergehende Analysen notwendig sein, um die bevölkerungsmedizinische Bedeutung der beobachteten Verteilungen zu beurteilen und gegebenenfalls auch deskriptive Referenzwerte mit Relevanz für die medizinische Versorgung (unter Beachtung der Methodenspezifität) abzuleiten. Im Vordergrund stehen dabei zunächst Querschnittsanalysen in Assoziation zu den zahlreichen soziodemographischen und gesundheitsbezogenen Erhebungsparametern des KiGGS (z. B. zu vorbestehenden Erkrankungen [41], anthropometrischen Messdaten und gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen).

Da für alle Studienteilnehmer sowohl die Erhebung der Langzeitmedikation als auch des gesamten Arzneimittelgebrauchs der letzten 7 Tage erfolgt ist [38], können in weiteren Auswertungen Einflüsse der Medikation auf alle Laborparameter berücksichtigt werden. Die hier vorgestellten Ergebnisse berücksichtigen noch keine möglichen Interaktionen mit Arzneimitteln. Mittel- und längerfristige Ziele sind die Erstellung multidimensionaler Referenzbereiche unter gleichzeitiger Berücksichtigung mehrerer Laborparameter oder auch zusätzlicher Informationen sowie eine Überprüfung der prognostischen Validität von Referenzbereichen oder Schwellenwerten für ausgewählte Laborparameter anhand medizinischer Ergebnisse. Für diese Vorhaben bestehen Kooperationen des RKI zu zahlreichen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen im Bereich der Pädiatrie und klinischen Epidemiologie sowie zu den relevanten medizinischen Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V., DGKJ, Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V., DGKL).

Korrespondierender Autor

Dr. Wulf Thierfelder

Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Epidemiologisches Speziallabor
Postfach 650261
13302 Berlin, BRD
E-Mail: ThierfelderW@rki.de

Literatur

- Harris EK, Boyd JC (1995) Statistical bases of reference values in laboratory medicine. Marcel Dekker, New York
- Thierfelder W, Bergmann KE, Hellenbrand W et al. (2002) Laboruntersuchungen im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey. Gesundheitswesen 64 [Sonderheft 1]:S23–S29
- Kamtsiuris P, Lange M, Schaffrath Rosario A (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Stichprobendesign, Response und Non-response-Analyse. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50:547–556
- Hölling H, Kamtsiuris P, Lange M et al. (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Studienmanagement und Durchführung der Feldarbeit. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50:557–566

- Dölle R, Schaffrath Rosario A, Stolzenberg H (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Datenmanagement. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50:567–572
- Filipiak-Pittroff B, Wölke G (2007) Externe Qualitätssicherung im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). Vorgehensweise und Ergebnisse. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50:573–577
- Lange M, Kamtsiuris P, Lange C et al. (2007) Messung soziodemographischer Merkmale im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) und deren Bedeutung am Beispiel des allgemeinen Gesundheitszustandes. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50:578–589
- Schenk L, Ellert U, Neuhauser H (2007) Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund in Deutschland. Methodische Aspekte im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50:590–599
- Bundesärztekammer (Hrsg.) (2001) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Deutsches Ärzteblatt 98:A2747–A2759
- Sandell EB, Kolthoff M (1937) Microdetermination of iodine by catalytic method. Mikrochem Acta 1: 9–25
- Pino S, Fang SL, Braverman LE (1996) Ammonium persulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring urinary iodine. Clin Chem 42:239–243
- Centers for Disease Control and Prevention (1998) Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Morbidity and Mortality Weekly Report 47 No.RR-3 Centers for Disease Control and Prevention Atlanta, Georgia
- NCEP Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents (1992) National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels. Pediatrics 89:495–501
- Heil W, Koberstein R, Zawta B (2004) Referenzbereiche für Kinder und Erwachsene. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim
- Struckmeyer H, Haid H (1986) Richtwerte für das kinderärztliche Laboratorium. Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Marburg
- Soldin SJ, Brugnara B, Wong EC (2005) Pediatric reference ranges. AACC Press Washington
- Sitzman FC (1995) Pädiatrie. Duale Reihe Hrsg. Alexander und Konstantin Bob, Hippokrates
- Thomas L (1998) Labor und Diagnose. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main
- Hero M, Wickmann S, Hanhijärvi R et al. (2005) Pubertal upregulation of erythropoiesis in boys is determined primarily by androgen. J Pediatr 146: 245–252
- Looker AC, Dallman PR, Carroll MD et al. (1997) Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA 277:973–976
- World Health Organization (2001) Iron deficiency anemia – assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Eigenverlag, Geneva; <http://www.who.int/reproductive-health/docs/anaemia.pdf>
- National Center for Health Statistics Hyattsville, MD (1982) Hematological and nutritional biochemistry reference data for persons 6 Months to 74 years of age: United States, 1976–80. DHHS Publication (PHS):83–1682

23. Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD et al. (1998) Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4–19 years: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med* 27: 879–890
24. Porkka KV, Viikari JS, Akerblom HK (1991) Tracking of serum HDL-cholesterol and other lipids in children and adolescents: the cardiovascular risk in young Finns study. *Prev Med* 20:713–724
25. American Academy of Pediatrics (Hrsg.) (1992) Rationale for attention to cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 89:528–536
26. Christensen B, Glueck C, Kwiterovich P et al. (1980) Plasma cholesterol and triglycerides distributions in 13.665 children and adolescents: the Prevalence Study of the Lipid Research Clinics Program. *Pediatr Res* 14:194–202
27. Reinehr T, Andler W, Denzer C et al. (2005) Cardiovascular risk factors in overweight German children and adolescents: relation to gender, age and degree of overweight. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 15:181–187
28. Lips P (2004) Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochemistry Molecular Biol* 89–90:611–614
29. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS et al. (2002) Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 30:771–777
30. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA et al. (2004) Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158: 531–537
31. Stein EM, Laing EM, Hall DB et al. (2006) Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in girls aged 4–8 y living in the southeastern United States. *Am J Clin Nutr* 83:75–81
32. Rockell JE, Green TJ, Skeaff CM et al. (2005) Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5–14 y. *J Nutr* 135:2602–2608
33. Lawson M, Thomas M (1999) Vitamin D concentrations in Asian children aged 2 years living in England: population survey. *BMJ* 318:28
34. Koenig W, Khuseynova N (2007) Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:15–26
35. Juonala M, Viikari JS, Ronnemaa T et al. (2006) Childhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 8:1883–1888
36. Van Rooijen M, Hansson LO, Frostegard J et al. (2006) Treatment with combined oral contraceptives induces a rise in serum C-reactive protein in the absence of a general inflammatory response. *J Thromb Haemost* 4:77–82
37. White T, Ozel B, Jain JK, Stanczyk FZ (2006) Effects of transdermal and oral contraceptives on estrogen-sensitive hepatic proteins. *Contraception* 74: 293–296
38. Knopf H (2007) Arzneimittelanwendung bei Kindern und Jugendlichen. Erfassung und erste Ergebnisse beim Kinder- und Jugendgesundheits survey (KiGGS). Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50:863–870
39. Hoffmeister H, Thefeld W, Stolzenberg H, Schön D (1992) Nationaler Gesundheitssurvey 1984–1986. Untersuchungsbefunde und Laborwerte. Schriftenreihe des Bundesgesundheitsamts (bga-Schriften 1/92), MMV Medizin Verlag, München
40. Thierfelder W, Seher C, Thefeld W (1998) Der Bundes-Gesundheitssurvey 1997/98 – Untersuchungsteil. *Gesundheitswesen* 60 [Sonderheft]: 569–576
41. Kamtsiuris P, Atzpodien K, Ellert U et al. (2007) Prävalenz von somatischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 50:686–700