

Aus dem **Deutschen Diabetes Zentrum**
Abteilung für Biometrie und Epidemiologie
an der **Heinrich-Heine-Universität**
Düsseldorf

Direktor: **Prof. Dr.rer.nat. G. Giani**

Inzidenz des Typ 1-Diabetes im Kindesalter unter 15 Jahren im
Regierungsbezirk Düsseldorf im Zeitraum 1987 - 1992

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Dirk Albrecht Just Schmitter

2006

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Univ.-Prof. Dr.med. dent.Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. Giani

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. Geraedts

Inhaltsverzeichnis

I. ZUSAMMENFASSUNG	1
II. EINLEITUNG	4
III. EPIDEMIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	8
III.1. Definition der Epidemiologie	8
III.2. Epidemiologische Maße der Krankheitshäufigkeit.....	8
III.3. Inzidenz, alterspezifische Inzidenz	9
III.4. Direkte Standardisierung und Vergleichsmaßzahlen standardisierter Raten.....	10
III.5. Vollständigkeit der Datenerhebung	12
IV. Forschungsstand zur Epidemiologie des Typ1-Diabetes.....	14
IV.1. Pathogenese	14
IV.2. Potentielle Risikofaktoren	15
IV.2.a. Genetische Faktoren	15
IV.2.b. Infektionen.....	16
IV.2.c. Nahrungsmittel	17
IV.2.d. Klimatische Faktoren	18
IV.2.e. Perinatale und antenatale Risikofaktoren	19
IV.2.f. Sozioökonomische Faktoren	19
V. Fragestellungen und Ziele	21
VI. Methoden.....	23
VI.1. Fall-Definition, Studienzeitraum, Studienregion, Risikopopulation	23
VI.2. Datenerfassung und die damit verbundene Problematik	24
VI.3. Datenschutz.....	26
VI.4. Inzidenzschätzung.....	26
VI.5. Standardisierung	27
VI.6. Kartographische Darstellung	28
VI.7. Farbliche Darstellung der CIF	28
VI.8. Univariate und multivariate Poissonsche Regressionsanalysen	30
VI.9. Verwendete Statistik-Softwarepakete.....	31
VII. ERGEBNISSE	32
VII.1. Geschätzte Vollständigkeit der Erfassung.....	32
VII.2. Geschätzte Vollständigkeit der Erfassung getrennt nach Regionen.....	33
VII.3. Inzidenzraten der Studienregion.....	34
VII.3.a. Geschlechtsspezifische Inzidenzen.....	36

VII.3.b. Altersspezifische Inzidenzen	38
VII.3.c. Altersspezifische Verteilung der Inzidenzen bei Jungen und Mädchen	43
VII.3.d. Jahreszeitliche Inzidenzraten	46
VII.3.d.a. Jahreszeitliche Inzidenzraten bei Jungen und Mädchen	47
VII.3.d.b. Jahreszeitliche Inzidenzraten in verschiedenen Altersgruppen	48
VII.3.e. Monatsspezifische Inzidenzraten	49
VII.3.f. Regionale Inzidenzraten	50
VII.3.f.a. Regionale Inzidenzraten für Jungen.....	52
VII.3.f.b. Regionale Inzidenzraten für Mädchen.....	53
VII.3.g. Kartographische Darstellung der regionalen Inzidenzen.....	54
VII.3.g.a. Kartographische Darstellung der regionalen Inzidenzen für Jungen	57
VII.3.g.b. Kartographische Darstellung der regionalen Inzidenzen für Mädchen.....	60
VII.3.h. Ergebnisse multivariater Poisson-Regressionsanalysen	63
VIII. Diskussion	66
VIII.1. Vollständigkeit der Datenerhebung	66
VIII.2. Validität der Datenerfassung.....	67
VIII.3. Höhe der Inzidenzschätzung	68
VIII.3.a. Zeittrend der Inzidenz	69
VIII.3.b. Geschlechtsspezifische Inzidenz	71
VIII.3.c. Altersspezifische Erkrankungshäufigkeit.....	72
VIII.3.d. Saisonale Inzidenzverteilung	73
VIII.3.e. Regionale Inzidenzschätzung.....	75
VIII.3.f. Kartographische Darstellung der geographischen Inzidenzunterschiede.....	76
VIII.3.g. Ergebnisse der multivariaten Poisson-Regressionsanalysen	77
VIII.4. Schlussfolgerung.....	78
IX. Literaturverzeichnis.....	82
X. Danksagung.....	97
XI. Lebenslauf.....	98

Abkürzungen

BCG-Vakzine	Bacille-Calmette-Guérin; Impfstoff gegen Tuberkulose
CFA	Freud's Adjuvans
CIF	comparative incidence figure
DERI	Diabetes Epidemiology Research International Group
DIDMOAD	diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness
ESPED	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
EURODIAB ACE	europäische Verbundstudie zur Epidemiologie und Prävention des Typ 1-Diabetes
HLA	Histokompatibilitätsantigen
HSB	hue (Farbe), saturation (Sättigung), brightness (Helligkeit)
IAA	Insulinautoantikörper
ICA	Insellzellantikörper
Ig-(A,G,M)	Immunglobulin (A,G,M)
IDDM	insulin-dependent diabetes mellitus (insulinabhängiger Diabetes mellitus)
KHK	koronare Herzerkrankungen
KI	Konfidenzintervall
MODY	maturity-onset diabetes of the youth
NRW	Nordrhein-Westfalen
OR	odds ratio (Quotenverhältniss)
PJ	Personenjahre
SIR	standardized incidence ratio (standardisiertes Inzidenzverhältnis)
WHO	World Health Organization

Abstract

Vor Einführung des aktiven klinikbasierten Surveillancesystems ESPED 1992/93 lagen Daten zur Diabetesneuerkrankungsrate für Deutschland nur aus dem Diabetesregister der ehemaligen DDR und aus einer retrospektiven Erhebung in Baden-Württemberg vor. Diese Daten sind jedoch nicht ohne weiteres auf andere Regionen übertragbar, da die Diabetesinzidenz auch innerhalb eines Landes regionale Schwankungen aufweist [Michaelis 1993, EURODIAB ACE Study Group 2000].

Ziel dieser Arbeit war es daher, Daten zur Neuerkrankungsrate des Typ1-Diabetes im Kindesalter bis 15 Jahren im Regierungsbezirk Düsseldorf für den Zeitraum vor 1993 (1987 - 1992) bereitzustellen und diese insbesondere mit den vorliegenden Inzidenzschätzungen aus Deutschland zu vergleichen. Ferner sollten diese retrospektiv erfassten Daten die seit 1993 prospektiv erfassten Inzidenzdaten ergänzen und so die Datenbasis für eine Analyse des zeitlichen Trends der Diabetesinzidenz verbessern.

Die zum besseren Verständnis der vorliegenden Arbeit wichtigen epidemiologischen Grundlagen und der derzeitige Forschungsstand bezüglich der Inzidenz, Pathogenese, Risikofaktoren und Präventionsmöglichkeiten des Typ1-Diabetes werden in den Anfangskapiteln dargestellt, zusätzlich werden die verwendeten Methoden zur Datenerhebung und die damit verbundenen Probleme beschrieben. Abschließend folgt eine ausführliche Darstellung der Studienergebnisse sowie eine Diskussion der Resultate.

Die Vollständigkeit der Erfassung der Diabetesneuerkrankungen wurde nach dem Capture-Recapture-Verfahren geschätzt [Chapman 1952]. Die Punkt- und Intervallschätzungen der Inzidenzraten basieren auf der Poissonverteilungsannahme [Sahai, Khurshid, 1993]. Mittels Poisson'scher Regressionsanalysen [Breslow, Day, 1987] wurden die Einflüsse des Alters, des Geschlechtes, des Diagnosejahres und des Diagnosemonats, der Jahreszeit bei Manifestation, sowie der Region auf die Diabetesinzidenz untersucht.

Für die untersuchten sieben kreisfreien Städte und Landkreise wurden auf die Alters- und Geschlechtsstruktur der Studienregion direkt standardisierte Inzidenzen geschätzt. Die geographische Variation der Inzidenz des Typ 1-Diabetes wurde anhand der entsprechenden „comparative incidence figures“ (CIF) kartographisch dargestellt. Die kartographische Darstellung entspricht der im „bundesweiten Diabetesatlas“ verwendeten Darstellungsmethode mit einer kontinuierlichen Ampelfarbenskala [Fabian-Marx 1996].

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind:

- Die Erfassungsvollständigkeit wurde auf 84% geschätzt.
- Die Inzidenz in der Studienregion lag im Zeitraum 1987-1992 erfassungskorrigiert bei 13,37 (11,90 – 14,98) pro 100.000 PJ. Somit lag die Inzidenz deutlich höher als in der ehemaligen DDR [Michaelis 1993] und geringfügig höher als in Baden-Württemberg [Neu 1997].
- Die jahresspezifischen Inzidenzraten unterschieden sich signifikant, es fand sich jedoch im untersuchten Beobachtungszeitraum kein signifikanter Inzidenzanstieg.
- Es zeigte sich kein relevanter Inzidenzunterschied zwischen Jungen und Mädchen.
- Die Inzidenzrate war in der Altersgruppe der 10-14jährigen Kinder am höchsten.
- Es bestanden signifikante regionale Inzidenzunterschiede zwischen den untersuchten sieben kreisfreien Städten und Landkreisen.
- Im Gegensatz zu vielen internationalen Studien [Lévy-Marchal 1995] wurde im Jahresverlauf die höchste Inzidenz im Sommer beobachtet.
- In einem multivariaten Poisson-Modell wurden Region ($p < 0,001$) und Alter ($p = 0,010$) als relevante Einflussfaktoren der Inzidenz des Typ1-Diabetes identifiziert.

Die erhobenen Studiendaten fanden Eingang in die Trendanalyse der Neuerkrankungsrate des Typ1-Diabetes in NRW, in der in den Jahren 1987-2000 ein durchschnittlicher Inzidenzanstieg von 3,5% pro Jahr nachgewiesen werden konnte [Rosenbauer 2002b].

I. ZUSAMMENFASSUNG

Seit 1993 werden in Nordrhein-Westfalen im Regierungsbezirk Düsseldorf - seit 1996 in ganz Nordrhein-Westfalen - Neuerkrankungen eines Typ1-Diabetes (**insulin-dependent diabetes mellitus**, IDDM) bei Kindern unter 15 Jahren mit Hilfe des aktiven klinikbasierten Surveillancesystems „Erhebungseinheit für seltene **p**ädiatrische **E**rkrankungen in **D**eutschland“ (ESPED) in einem Inzidenzregister prospektiv erfasst. Als weitere Datenquellen des Registers werden Befragungen von Praxen und dem Deutschen Diabetikerbund (DDB) sowie die computergestützte Datenbank DPV (**D**iabetessoftwaresystem zur **p**rospektiven **V**erlaufsdokumentation) für die Verlaufsdokumentation und das Qualitätsmanagement der Versorgung von diabetischen Kindern und Jugendlichen genutzt. Für den Zeitraum vor 1993 liegen Daten zur Diabetesneuerkrankungsrate aus dem Diabetesregister der ehemaligen DDR sowie einer retrospektiven Erhebung in Baden-Württemberg vor, also nur Daten aus der ostdeutschen und einer süddeutschen Region. Diese Daten sind jedoch nicht ohne weiteres auf westdeutsche Gebiete übertragbar, da die Diabetesinzidenz bekanntermaßen auch innerhalb eines Landes regionale Schwankungen aufweist [EURODIAB ACE Study Group 2000, Michaelis 1993].

Ziel dieser Arbeit ist es daher, Daten zur Neuerkrankungsrate des Typ1-Diabetes im Kindesalter aus der westdeutschen Region des Regierungsbezirks Düsseldorf für den Zeitraum vor 1993 bereitzustellen und insbesondere mit den beobachteten Inzidenzen der ost- und süddeutschen Region zu vergleichen. Ferner sollen die retrospektiv erfassten Daten die in der Region seit 1993 prospektiv erfassten Inzidenzdaten ergänzen und so die Datenbasis für eine Analyse des zeitlichen Trends der Diabetesinzidenz in der westlichen Region, eine valide Beurteilung setzt eine ausreichend lange Zeitreihe voraus, erheblich verbessern.

Die zum besseren Verständnis der vorliegenden Arbeit wichtigen epidemiologischen Grundlagen und der derzeitige Forschungsstand bezüglich der Inzidenz, Pathogenese, Risikofaktoren und Präventionsmöglichkeiten des Typ1-Diabetes werden in den Anfangskapiteln dargestellt, zusätzlich werden die verwendeten Methoden zur Datenerhebung und die damit verbundenen Probleme beschrieben. Abschließend folgt eine ausführliche Darstellung der Studienergebnisse sowie eine Diskussion der Resultate.

Dieser Arbeit liegen Inzidenzdaten aus einem Teilgebiet des Regierungsbezirkes Düsseldorf, bestehend aus den Städten Düsseldorf, Duisburg, Krefeld und Mönchengladbach sowie den Landkreisen Mettmann, Neuss und Viersen, für den Zeitraum 1987-1992 zu Grunde. Die

Daten sind entsprechend den Vorgaben des *DIAMOND*-Projektes der WHO sowie der *EURODIAB-ACE*-Studie erhoben worden. Folgende Einschlusskriterien sind gewählt worden:

1. Diagnose eines neu aufgetretenen Typ1-Diabetes und Insulintherapie
2. Alter bei Diagnosestellung unter 15 Jahren
3. Wohnort bei Diagnosestellung in der Studienregion.

Als Diagnosedatum wird entsprechend internationalen Empfehlungen [WHO Diamond Project Group on Epidemics 1990, EURODIAB ACE Green 1992a] das Datum der ersten Insulingabe gesetzt. Ein neu aufgetretener Typ1-Diabetes wurde im Erfassungszeitraum fast ausschließlich stationär behandelt. Daher wurden die Daten zu Neuerkrankungen primär den Originalakten der pädiatrischen Kliniken entnommen. Zusätzlich wurden Neuerkrankungen über Befragungen von Praxen und den Deutschen Diabetikerbund (DDB) sowie über DPV registriert.

Die Vollständigkeit der Erfassung der Diabetesneuerkrankungen wurde nach dem Capture-Recapture-Verfahren geschätzt [Chapman 1952].

Die Punkt- und Intervallschätzungen der Inzidenzraten basieren auf der Poissonverteilungsannahme [Sahai, Khurshid 1993].

Mittels Poisson'scher Regressionsanalysen [Breslow, Day 1987] werden die Einflüsse des Alters, des Geschlechtes, des Diagnosejahres, der Jahreszeit bei Manifestation, sowie der Region auf die Diabetesinzidenz untersucht.

Für die sieben Städte und Landkreise der Studienregion werden auf die Alters- und Geschlechtsstruktur der Studienregion direkt standardisierte Inzidenzen geschätzt.

Die geographische Variation der Inzidenz des Typ1-Diabetes wird anhand der direkt alters- und geschlechtsstandardisierten Inzidenzen bzw. der entsprechenden „comparative incidence figures“ (CIF) kartographisch dargestellt. Hierbei stellt die CIF für jede Region jeweils den Quotienten aus der standardisierten regionalen Inzidenz und der globalen Inzidenz der Studienregion dar.

Die kartographische Darstellung der Inzidenzen orientiert sich stark am „Krebsatlas Nordrhein-Westfalen“ [Pesch 1994] und entspricht der im „bundesweiten Diabetesatlas“ verwendeten Darstellungsmethode mit einer kontinuierlichen „Ampelfarbenskala“ [Fabian-Marx 1996].

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind:

- Die Erfassungsvollständigkeit wird auf 84% geschätzt.
- Die globale Inzidenz in der Studienregion liegt im Zeitraum 1987-1992 bei 11,22 pro 100.000 Personenjahre (95%-KI: 9,88 - 12,70), erfassungskorrigiert bei 13,37 pro 100.000 Personenjahre (95%-KI: 11,90 - 14,98). Somit liegt die Inzidenz deutlich höher als im Osten Deutschlands im Zeitraum 1985-1989 (7,38 pro 100.000 Personenjahre, 95%-KI: 6,97 - 8,72) [Michaelis 1993], und geringfügig höher als im Süden Deutschlands in Baden-Württemberg im Zeitraum 1987 - 1993 (10,6 pro 100.000 Personenjahre, 95%-KI: 9,9 - 11,1) [Neu 1997].
- Die jahresspezifischen Inzidenzraten unterscheiden sich signifikant, es findet sich jedoch im Beobachtungszeitraum kein signifikanter Inzidenzanstieg.
- Ein relevanter Inzidenzunterschied zwischen Jungen und Mädchen wird nicht festgestellt.
- Die Inzidenzrate ist in der Altersgruppe der 10-14Jährigen am höchsten.
- Im Gegensatz zu vielen europäischen Studien [Lévy-Marchal 1995] wird im Jahresverlauf die höchste Inzidenz im Sommer beobachtet: In den Monaten Juli bis Oktober ist die Neuerkrankungsrate besonders hoch, in April und Mai am niedrigsten.
- Es bestehen signifikante regionale Inzidenzunterschiede zwischen den sieben Städten und Landkreisen der Studienregion, auch nach Korrektur für die unterschiedlichen regionalen Erfassungsvollständigkeiten.
- In einem multivariaten Poisson-Modell werden Region ($p < 0,001$) und Alter ($p = 0,010$) als relevante Einflussfaktoren der Diabetesinzidenz identifiziert. Einen geringeren Einfluss hatten Jahreszeit ($p = 0,055$), Diagnosejahr ($p = 0,085$), der Geschlechtseinfluss ist vernachlässigbar ($p = 0,662$).

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten fanden Eingang in die Trendanalyse der Neuerkrankungsrate des Typ1-Diabetes in Nordrhein-Westfalen, in der für den Zeitraum 1987-2000 ein durchschnittlicher Inzidenzanstieg von 3,5% pro Jahr nachgewiesen werden konnte [Rosenbauer 2002c].

II. EINLEITUNG

Sowohl in den USA als auch in Westeuropa ist Typ1-Diabetes eine der häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindesalters [Lo 1991]. Im Gegensatz zu den unterentwickelten Ländern der Dritten Welt ist diese Krankheit allerdings in den Industrienationen mittlerweile sehr gut therapierbar, da hier ein ausreichendes Maß an Insulin vorrätig ist [WHO DIAMOND Project Group 1990].

Die Lebenserwartung der Kinder und Jugendlichen mit einem Typ1-Diabetes ist im Vergleich zur altersgleichen Allgemeinbevölkerung jedoch immer noch geringer. Dieses resultiert vorwiegend aus der Tatsache, dass die Langzeitprognose durch die vaskulären Komplikationen bestimmt wird. Diese werden in mikroangiopathische und makroangiopathische Veränderungen des Organismus unterteilt.

Die Mikroangiopathie bezeichnet die spezifischen Veränderungen der Kapillaren, die sich u.a. als Retinopathie mit der Gefahr der späteren Erblindung sowie als Nephropathie mit dem möglicherweise daraus resultierendem Nierenversagen äußern können. Als Makroangiopathie wird die verfrüht und verstärkt einsetzende Arteriosklerose bezeichnet. Hinzu kommen die Gefahren einer Polyneuropathie, diverser Hauterkrankungen und die Neigung zu Infektionen und Wundheilungsstörungen.

Durch die verstärkt auftretenden Komplikationen ist die Mortalität der Diabetiker gegenüber den Nichtdiabetikern erhöht. Dieses ist an einer Follow-up-Studie gut erkennbar. In dieser Studie sterben 25% der beobachteten Typ-I-Diabetiker zwischen dem 30. und 55. Lebensjahr an einer koronaren Herzerkrankung (KHK), dem gegenüber sterben in einer vergleichbaren nichtdiabetischen Population (Framingham- Studie) nur 4% der Frauen und 8% der Männer an einer KHK [Krolewski 1987]. In einer anderen Studie wird die Lebenserwartung der Diabetiker gegenüber der Gesamtbevölkerung geschätzt. Nach dieser Studie wird die durchschnittliche Lebenserwartung eines Typ 1-Diabetikers auf 51 Jahre geschätzt, im Vergleich zu 76 Jahren in der Gesamtbevölkerung [Gray 1995].

Die Ätiologie („Entstehungsgeschichte“) des Typ1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren ist trotz der jahrelangen Studien auf nationaler und internationaler Ebene noch nicht hinreichend geklärt [Karvonen 1993].

Nach internationalen mit zunehmender standardisierter epidemiologischer Methodik durchgeführten Untersuchungen zeichnet sich die Inzidenz des Typ1-Diabetes durch eine große geographische Variationsbreite aus [Diabetes Epidemiology Research International Group 1988, Green 1992a, 2001, Karvonen 1993, 2000, EURODIAB ACE Study Group 2000].

Das WHO-DIAMOND-Projekt stellt in einer Analyse von internationalen Daten aus 100 vergleichbaren Typ1-Diabetes-Registern aus 50 Ländern weltweit bei Kindern unter 15 Jahren fest, dass sich für den Zeitraum 1994-1998 die höchste Inzidenzschätzung in Finnland (36,8 pro 100.000 Personenjahre) von der niedrigsten Inzidenzschätzung in China und Venezuela (0,1 pro 100.000 Personenjahre) um mehr als einen Faktor von 350 [Karvonen 2000] unterscheidet. Innerhalb Europas wird eine 12-13fache Variation der Diabetesinzidenz beobachtet [EURODIAB ACE Study Group 2000, Green 2001]. Ferner können auch innerhalb von einzelnen Ländern deutliche regionale Inzidenzunterschiede aufgezeigt werden, so z.B. in den skandinavischen Ländern, Großbritannien, Österreich, und Italien [Dahlquist 1985, Joner 1989, 2004, Metcalfe 1991, Schober 1992, 2003, Karvonen 1997, Rytönen 2001, McKinney 1996, Cherubini 1997, EURODIAB ACE Study Group 2000, Green 2001]. Diese nationalen und internationalen Inzidenzunterschiede zeigen, dass epidemiologische Daten in Bezug auf Typ1-Diabetes nicht ohne vorherige genaue Prüfung von einem Studiengebiet auf ein anders übertragen werden können.

Ferner ist die Inzidenz der Neuerkrankungen weltweit in vielen Regionen, insbesondere in Europa, in den letzten Jahrzehnten erheblich angestiegen [Burden 1989, Green 1992b]. Weltweit wird ein durchschnittlicher jährlicher Inzidenzanstieg von 3% beobachtet [Onkamo 1999], in Europa stieg die Inzidenz im Zeitraum 1989-1998 jährlich durchschnittlich um 3,2% an [Green 2001]. Wie die Neuerkrankungsrate selbst so zeigt auch die zeitliche Entwicklung der Diabetesinzidenz international eine erhebliche Streuung.

Für Deutschland liegen bis Mitte der 90er Jahre nur Daten aus dem Diabetesregister der ehemaligen DDR vor [Michaelis 1993]. Auch in Ostdeutschland wurden deutliche regionale Inzidenzunterschiede beobachtet. Dieses Register wurde aber nach 1989 im Zuge der Wiedervereinigung Deutschlands nicht fortgeführt. Das Fehlen eines allgemein anerkannten Melderegisters und datenschutzrechtliche Bestimmungen erschweren die epidemiologische Arbeit auf diesem Gebiet in der Bundesrepublik Deutschland [Neu et al., 1997].

Durch eine prospektive Studie seit 1993 im Rahmen des europaweiten, kooperativen Forschungsprojektes EURODIAB ACE sind seither auch für Nordrhein-Westfalen aus der Region Düsseldorf erste Schätzungen der alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenz des Typ1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter unter 15 Jahren verfügbar [Rosenbauer 1994, 1995, 1996, 1998b, 2002a]. Im Jahre 1996 wurde die Registrierung von Neuerkrankungen auf ganz Nordrhein-Westfalen erweitert. Dieses nordrhein-westfälische Inzidenzregister erfasst Neuerkrankungen prospektiv mit Hilfe des aktiven klinikbasierten Surveillancesystems „Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen“ (ESPED) sowie über Befragungen

von Praxen und dem Deutschen Diabetikerbund (DDB) sowie die computergestützte Datenbank DPV (Diabetessoftwaresystem zur **p**rospektiven **V**erlaufsdokumentation) für die Verlaufsdokumentation und das Qualitätsmanagement der Versorgung von diabetischen Kindern und Jugendlichen [Rosenbauer 2001, 2002b].

Mit Hilfe von ESPED werden seit Juli 1992 bundesweit auch Neuerkrankungen des Typ 1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren prospektiv erfasst [Rosenbauer 1999]. Auch diese bundesweite Erfassung wird durch die DPV-Datenbank ergänzt [Rosenbauer 2004]

Seit 1995 stehen durch eine retrospektive Studie in Baden-Württemberg, seit 1995 eingebunden in das EURODIAB ACE -Projekt [EURODIAB ACE Study Group 2000], auch Inzidenzschätzungen für dieses Bundesland aus den Jahren 1987-93 zur Verfügung [Neu 1995, 1997].

Die in Nordrhein-Westfalen (1993-1994) und Baden-Württemberg (1987-1993) beobachteten Inzidenzen (14,4 bzw. 11,4 pro 100.000 Personenjahre) bei Kindern unter 15 Jahren liegen altersstandardisiert wesentlich höher als die Rate im Osten Deutschlands Ende der 80er Jahre [Michaelis 1993, Neu 1997, Rosenbauer 1998b]. Auch bei Kindern unter 5 Jahren werden bundesweit Inzidenzunterschiede mit einem Nord-Süd-Gefälle gefunden [Rosenbauer 1999].

Für den Zeitraum vor 1993 liegen Daten zur Diabetesneuerkrankungsrate nur aus dem Diabetesregister der ehemaligen DDR sowie einer retrospektiven Erhebung in Baden-Württemberg vor. Diese Daten aus dem ostdeutschen und süddeutschen Raum können wegen regionaler Inzidenzunterschiede nicht, wie oben schon kurz dargestellt, auf andere Regionen Deutschlands übertragen werden. Hinsichtlich der ostdeutschen Inzidenzschätzungen für den Zeitraum vor 1989 müssen möglicherweise die unterschiedlichen Lebensbedingungen und die daraus resultierenden unterschiedlichen exogenen Risikofaktoren berücksichtigt werden. Des Weiteren darf nicht außer Acht gelassen werden, dass den regionalen Studien unterschiedliche Erhebungsmethoden zugrunde liegen [Rosenbauer 1998b, 2002a].

Ziel dieser Arbeit ist es daher, Daten zur Neuerkrankungsrate des Typ1-Diabetes im Kindesalter aus der westdeutschen Region des Regierungsbezirks Düsseldorf für den Zeitraum vor 1993 bereitzustellen und insbesondere mit den beobachteten Inzidenzen der ost- und süddeutschen Region zu vergleichen. Zudem sollen die retrospektiv erfassten Daten die in der Region seit 1993 prospektiv erfassten Inzidenzdaten ergänzen und so die Datenbasis für eine Analyse des zeitlichen Trends der Diabetesinzidenz in der westlichen Region Deutschlands erheblich verbessern, da eine valide Beurteilung zeitlicher Trends eine ausreichend lange Zeitreihe voraussetzt. In allen drei Studien konnte die Erfassung von Neuerkrankungen des Typ1-Diabetes bis zum Ende der 90er Jahre und darüber hinaus

fortgeführt werden. Die nun vorliegenden Zeitreihen belegen, dass auch in Deutschland die Diabetesinzidenz in den 90er Jahren kontinuierlich um etwa 3-4% pro Jahr angewachsen ist [Neu 2001, Rosenbauer 2002c, 2004]. Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten fanden dabei Eingang in die Trendanalyse der Typ1-Diabetesinzidenz in Nordrhein-Westfalen [Rosenbauer 2002c].

III. EPIDEMIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

III.1. Definition der Epidemiologie

Die Epidemiologie („die Lehre von dem, was mit dem Volk geschieht“) befasst sich wissenschaftlich mit der Verbreitung von Krankheiten und deren Determinanten [Ahlbohm, Norell 1991]. Dazu zählen Krankheiten sowohl infektiöser als auch nicht-infektiöser Genese und chronische Erkrankungen. Die Epidemiologie untersucht, ob eine Krankheit in menschlicher Population im Hinblick auf Ort, Zeit oder Person übermäßig häufig bzw. selten auftritt (deskriptive Epidemiologie) und welche Faktoren diese Krankheit verursachen (analytische Epidemiologie) [Wahrendorf 1993]. Dabei werden statistische Betrachtungsweisen angelegt.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wird das Auftreten eines Typ 1-Diabetes in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Manifestationsjahr und Jahreszeit sowie der geographischen Region untersucht. Außerdem sollen die Daten zur Neuerkrankungshäufigkeit auf einen möglichen zeitlichen Trend in dem vorliegenden Studienzeitraum untersucht werden.

III.2. Epidemiologische Maße der Krankheitshäufigkeit

In der deskriptiven Epidemiologie sind zur Beschreibung der Verteilung einer Krankheit drei Maßzahlen von grundlegender Bedeutung:

- **Inzidenz** (Inzidenzdichte, Inzidenzrate, Neuerkrankungsrate): Diese Maßzahl beschreibt die Häufigkeit des Neuauftretens einer bestimmten Erkrankung in einer definierten Population unter Risiko über einen bestimmten Zeitraum. Eine hohe Inzidenz entspricht also einem hohen Erkrankungsrisiko.
- **Prävalenz** (Krankenstand): Diese Maßzahl entspricht dem Anteil von Personen in einer definierten Bevölkerung, die zu einem bestimmten Zeitpunkt an einer bestimmten Krankheit erkrankt sind.
- **Mortalität** (Sterberate): Diese Maßzahl beschreibt die Todehäufigkeit (einer bestimmten Erkrankung) in einer definierten Population unter Risiko über einen bestimmten Zeitraum [Ahlbohm, Norell 1991].

Dieser Arbeit liegen Daten zugrunde, die sich auf die Erstmanifestation (Neuerkrankung) eines Typ1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren, die in einer definierten Studienregion im Regierungsbezirk Düsseldorf leben, beziehen. Folglich handelt es sich in dieser Arbeit um Schätzung von Inzidenzen.

III.3. Inzidenz, alterspezifische Inzidenz

Idealerweise wird die Inzidenz einer Erkrankung in einem prospektiven Studiendesign auf der Basis eines individuellen Follow-up einer bei Studienbeginn erkrankungsfreien Kohorte, also Personen, die für die Erkrankung unter Risiko stehen, nach der Personenjahre-Methode geschätzt [Breslow, Day 1987]. Dabei wird die Inzidenz als Quotient von der „Anzahl der in der Kohorte neu aufgetretenen Erkrankungen“ und den „insgesamt von der Kohorte seit Beginn der Studie verlebten ereignisfreien Lebensjahren (Personenjahren)“ geschätzt.

$$\lambda = \frac{k}{PJ}$$

λ : *Inzidenzschätzung*

k : *Anzahl neu aufgetretener Erkrankungen in der Kohorte*

PJ : *Summe der ereignisfreien Personenjahre der Kohorte*

Für eine seltene Erkrankung, wie z.B. den Typ1-Diabetes im Kindesalter, wäre zur validen Schätzung der Inzidenz eine sehr große unter Risiko stehende Kohorte über die Zeit individuell auf das Auftreten der Erkrankung zu beobachten. Dies ist jedoch nicht praktikabel. Aus diesem Grunde werden zur Inzidenzschätzung einer seltenen Erkrankung neu aufgetretene Erkrankungen in einer geographisch definierten Risikopopulation über einen definierten Erhebungszeitraum möglichst vollständig erfasst. Als Bezugsgröße werden näherungsweise die von der Risikopopulation im Studienraum insgesamt verlebten Personenjahre gewählt, diese Größe enthält fehlerhafter Weise auch die Lebensjahre der Personen mit neu aufgetretener Erkrankung. Die Summe der Personenjahre der Risikopopulation wird dabei näherungsweise aus der durchschnittlichen Größe der Risikopopulation im Erhebungszeitraum und der Dauer des Erhebungszeitraums geschätzt.

$$\lambda = \frac{k}{PJ} = \frac{k}{n \cdot t}$$

λ : Inzidenzschätzung

k : Anzahl neu aufgetretener Erkrankungen in der Risikopopulation

PJ : Summe der Personenjahre der Risikopopulation

n : Durchschnittliche Risikopopulation im Erhebungszeitraum

t : Dauer des Erhebungszeitraums

In entsprechender Weise können Inzidenzen auch für Subgruppen geschätzt werden, so z.B. beide Geschlechter, für spezifische Altersgruppen oder bestimmte Kalenderjahre.

III.4. Direkte Standardisierung und Vergleichsmaßzahlen standardisierter Raten

Populationen verschiedener Zeiträume oder verschiedener geographischer Regionen unterscheiden sich häufig in ihre Struktur hinsichtlich von Faktoren, die mit der Inzidenz einer Erkrankung assoziiert sind, z.B. hinsichtlich soziodemographischer Strukturen und insbesondere hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsstruktur. Ein valider Vergleich der Inzidenzen verschiedener Populationen setzt allerdings eine Strukturgleichheit hinsichtlich relevanter Einflussgrößen der Erkrankungsinzidenz, bei vielen Erkrankungen Alter und Geschlecht, voraus. Daher wird bei Inzidenzvergleichen häufig die Methode der **direkten Standardisierung** verwendet, mit der die Inzidenzen verschiedener Populationen auf die Struktur, z.B. auf die Alters- und Geschlechtsstruktur, einer **Standardpopulation** standardisiert (umgerechnet) werden. Die direkt alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenzrate einer Population ist die Rate, die in der Population bei Vorliegen der Alters- und Geschlechtsstruktur der Standardpopulation zu erwarten wäre. Somit werden durch die Standardisierung die Inzidenzen strukturverschiedener Populationen vergleichbar gemacht [Breslow, Day 1987].

Die direkt standardisierte Neuerkrankungsrate berechnet sich als gewichtetes Mittel „roher“ stratumsspezifischer Raten der Studienbevölkerung. Als Gewichte werden die Populationsanteile der einzelnen Strata der Standardbevölkerung gewählt:

$$\lambda_{st} = \sum_{i=1}^K w_i^S \cdot \lambda_i$$

K : Anzahl der Strata

λ_{st} : Direkt standardisierte Inzidenzschätzung der Studienpopulation

w_i^S : Anteil der Personenjahre von Stratum i der Standardpopulation

λ_i : Rohe Inzidenzschätzung in Stratum i der Studienpopulation

Ein Vergleichsmaß direkt standardisierter Inzidenzraten ist die so genannte *comparative incidence figure* (CIF). Die CIF wird als Quotient der direkt standardisierten Inzidenz der Studienpopulation und der „rohen“ Inzidenzrate der Standardpopulation geschätzt:

$$CIF = \frac{\lambda_{st}}{\lambda^S}$$

λ_{st} : Direkt standardisierte Inzidenz der Studienpopulation

λ^S : "Rohe" Inzidenz der Standardpopulation

Ein weiteres Vergleichsmaß ist das *indirekt standardisierte Inzidenzverhältnis* (*standardized incidence ratio*, SIR). Es wird als Quotienten aus den in der Studienpopulation beobachteten Neuerkrankungen und der Anzahl von Neuerkrankungen, die man bei Vorliegen der Inzidenzraten der Standardbevölkerung in der Studienbevölkerung erwarten würde, geschätzt:

$$SIR = \frac{d}{E^*} = \frac{d}{\sum_{i=1}^K n_i \cdot \lambda_i^S}$$

d : Anzahl von Neuerkrankungen in der Studienpopulation

E^* : Erwartete Anzahl von Neuerkrankungen in der Studienpopulation

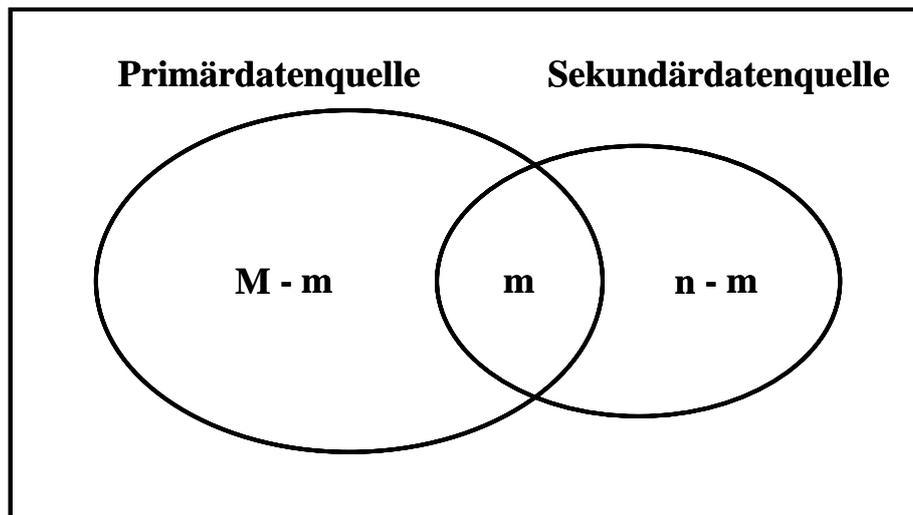
K : Anzahl der Strata

n_i : Personenjahre in Stratum i der Studienpopulation

λ_i^S : "Rohe" Inzidenz in Stratum i der Standardpopulation

III.5. Vollständigkeit der Datenerhebung

International wird für ein Diabetesregister eine Erfassung von Neuerkrankungen über zwei unabhängige Datenquellen gefordert, um die Erfassungsvollständigkeit des Registers beurteilen zu können [WHO Diamond Project Group on Epidemics 1990, EURODIAB ACE Green 1992a]. Die vorliegende Studie entspricht mit ihrer primären und sekundären Datenquelle dieser Forderung, so dass die Erfassungsvollständigkeit mit Hilfe der in epidemiologischen Studien inzwischen als Standardverfahren eingesetzten Capture-Recapture-Methode [Chapman 1952, McCarty 1993, La Porte 1993] geschätzt werden konnte.



- M:** Anzahl in Primärdatenquelle erfasster Fälle
n: Anzahl in Sekundärdatenquelle erfasster Fälle
m: Anzahl in beiden Datenquellen erfasster Fälle
N: Geschätzte Anzahl von Fällen

Geschätzte Anzahl von Fällen:
$$N = \frac{(M + 1) \cdot (n + 1)}{(m + 1)} - 1$$

Varianz von N:
$$Var(N) = \frac{(M + 1) \cdot (n + 1) \cdot (M - m) \cdot (n - m)}{(m + 1)^2 \cdot (m + 2)} - 1$$

95% – Konfidenzintervall von N:
$$(N_u, N_o) = (N - 1,96 \cdot \sqrt{Var(N)}, N + 1,96 \cdot \sqrt{Var(N)})$$

Datenquelle	Erfassungs – vollständigkeit	95% – Konfidenzintervall
Primär	$\frac{M}{N}$	$\left(\frac{M}{N_o}, \frac{M}{N_u} \right)$
Sekundär	$\frac{m}{N}$	$\left(\frac{m}{N_o}, \frac{m}{N_u} \right)$
Primär und sekundär	$\frac{M + (n - m)}{N}$	$\left(\frac{M + (n - m)}{N_o}, \frac{M + (n - m)}{N_u} \right)$

Abbildung VI.1: Capture-Recapture-Methode nach Chapman zur Schätzung der Erfassungsvollständigkeit eines Registers [Chapman 1952, McCarty 1993, La Porte 1993]

IV. Forschungsstand zur Epidemiologie des Typ1-Diabetes

IV.1. Pathogenese

Nach dem heutigen Kenntnisstand wird auf der Basis einer genetischen Prädisposition durch die Einwirkung exogener Faktoren ein Autoimmunprozess in Gang gesetzt, der als Folge einer Insulitis mit einer Zerstörung der Insulin produzierenden β -Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas einhergeht und letztlich zur Manifestation eines Typ 1-Diabetes führt [Eisenbarth 1986, Todd 1990, 1999, Atkinson, McLaren 1994, Atkinson, Eisenbarth 2001, Ilonen 2002, Hermann 2003].

Anhalt für eine Autoimmuninsulitis sind beim frisch manifestierten Typ 1-Diabetes die Infiltration der Langerhansschen Inseln mit autoreaktiven T-Lymphozyten, das Auftreten von Autoantikörpern gegen Inselzellen (**I**sland **C**ell **A**ntibodies, ICA), Insulin- und Proinsulin (IAA) die **G**lutamat-**D**ecarboxylase der β -Zellen (GAD) und die Phosphatase (IA2) sowie die Remission unter immunsuppressiver Therapie [Herold et al., 1996].

Die klinische Manifestation des Typ1-Diabetes erfolgt bei einem Verlust von etwa 80 - 90% der β -Zellmasse, so dass die prädiabetische Phase des zellulären und humoralen Autoimmunprozesses in aller Regel unbeobachtet über Jahre verläuft [Gorsuch et al., 1981, Ziegler 1993]. Erste Studien am Menschen festigen auch die Vermutung, dass der Krankheitsprozess bereits kurz nach der Geburt beginnt [Ziegler et al., 1993]. Für die Bedeutung exogener Faktoren für die Entstehung des Typ1-Diabetes sprechen z.B. die geringe Konkordanzrate von unter 55% bei monozygoten Zwillingen [Kumar et al., 1993], Ergebnisse von Migrationsstudien [Bodansky 1992, Podar 1992] u.a. im Pazifik [Elliot et al., 1989], der zum Teil doch erhebliche Inzidenzanstieg in vielen Ländern in den letzten zwanzig Jahren [Karvonen et al., 1993, Onkamo 1999, Green 2001] und ferner sowohl die welt- und europaweiten geographischen Inzidenzschwankungen [Diabetes Epidemiology Research International Group 1988, Green 1992a, Kelly 1992, Karvonen 1993, 2000, EURODIAB ACE Study Group 2000, Green 2001] als auch die nationalen regionalen Inzidenzschwankungen [Dahlquist 1985, Joner 1989, 2004, Metcalfe 1991, Schober 1992, 2003, Karvonen 1997, Rytönen 2001, McKinney 1996, Cherubini 1997, EURODIAB ACE Study Group 2000, Green 2001]. Außerdem sind die saisonalen Inzidenzunterschiede zu berücksichtigen [Levy-Marchal 1995, Green 2001].

Hinsichtlich des Einflusses von exogen Faktoren auf den Autoimmunprozess der β -Zellzerstörung und die daraus folgende klinische Manifestation des Typ1-Diabetes ist zur Zeit die folgende pathogenetische Hypothese vorherrschend:

Es wird von der Möglichkeit der modulierenden Wirkung exogener Faktoren auf einen eventuell genetisch vorprogrammierten Autoimmunprozess ausgegangen. Die Entwicklung eines Typ1-Diabetes geht von einer Störung des Gleichgewichts zwischen der TH1- und der TH2- Subfraktion der T-Helferzelle aus [Sempe et al., 1994, Füchtenbusch 1995, Prahalad 2000, Liblau 1995, Soltész 2003]. Umwelteinflüsse sind dieser Hypothese zufolge in der Lage, das Gleichgewicht dieser beiden Subfraktionen in Richtung einer vorwiegenden TH 1- Immunantwort zu verschieben und somit zu einer Zerstörung der β -Zellen zu führen. Es wird vermutet, dass diese Zerstörung durch TH1- sezernierte Zytokine (Interleukin 2 und Interferon- γ) vermittelt wird, die Produkte von TH2- Zellen (Interleukin 4 und 10) dagegen protektiv wirken [Rabinovich, 1994].

IV.2. Potentielle Risikofaktoren

Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass die Ätiologie des Typ1-Diabetes multikausaler Art ist [Atkinson, McLaren 1994, Haverkos 1997, Dahlquist 1998, Atkinson, Eisenbarth 2001, Akerblom 2002, Soltész 2003].

Im Gegensatz zu der Vielzahl der kontrovers diskutierten exogenen Faktoren, scheint die pathogenetische Bedeutung einer genetischen Disposition mittlerweile als gesichert [Todd 1990, 1999, Atkinson, McLaren 1994, Dahlquist 1998, Atkinson, Eisenbarth 2001, Akerblom 2002, Ilonen 2002, Soltész 2003]

IV.2.a. Genetische Faktoren

Auffallend ist das Vorkommen mindestens eines der Histokompatibilitätsantigene HLA-DR3,-DR4 bei über 80% der Typ1-Diabetiker [Ludvigson et al., 1986, Thorsby 1993]. Die Prävalenz in der Normalbevölkerung dagegen liegt nur bei 30 bis 50%. Die Wichtigkeit dieses Antigens in bezug auf das Diabetesrisiko zeigt sich 1987 in Italien. In einer Fall-Kontroll-Studie ist das Risiko an einem Typ1-Diabetes zu erkranken bei Personen mit DR3/DR4-heterozygotem Genotyp ungefähr zwölfmal höher als bei Menschen ohne DR3/DR4-Antigene [Pagano et al., 1987]. In geringerer Deutlichkeit ist dieses Ergebnis bei Individuen mit nur einem dieser Antigene zu sehen. Vermutet wird auch, dass bei DR3- oder DR4-homozygoten Trägern der Schweregrad der Erkrankung geringer ist, als dieses bei DR3/DR4-heterozygoten Patienten der Fall ist [Knip et al., 1986].

Einen weiteren Hinweis auf die genetische Beeinflussung der Krankheit liefert die Tatsache, dass monozygote Zwillingspaare eine größere Konkordanz bezüglich des Typ1-Diabetes

aufweisen als dizygote Zwillingspaare [Kaprio et al., 1992, Kumar et al., 1993, Leslie, Elliot 1994, Kyvik 1995].

Aufgrund dieser beiden Anhaltspunkte herrscht allgemeine Übereinstimmung, dass es eine genetische Disposition für Typ1-Diabetes gibt. Dabei scheinen insbesondere die Gene in der HLA-Region auf Chromosom 6 eine bedeutende Rolle bei der Prädisposition der Erkrankung zu spielen [Gamble et al., 1980, Lo et al., 1991, Davies 1994, Todd 1990, 1999, Kolb 1995, Atkinson, Eisenbarth 2001, Ilonen 2002].

Einen weiteren Hinweis auf die genetische Rolle bei der Typ1-Diabetes- Erkrankung geben Studien aus Japan und Afrika, die zeigen, dass Angehörige asiatischer und schwarzafrikanischer Völker [Swai 1993, Kitagawa 1994] ein deutlich niedrigeres Erkrankungsrisiko haben als Europäer und weiße Nordamerikaner, die meist der kaukasischen Rasse angehören. Dies glaubt man durch das Fehlen der HLA-Risikoantigene bei den nicht-kaukasischen Völkern erklären zu können [Keen 1984, Weinberg 1984, Undlien 1994]. Gene der HLA-Region sollen schätzungsweise für 40% der genetischen Suszeptibilität des Typ1-Diabetes verantwortlich sein.

Die Forschungsgruppe „Diabetes Epidemiology Research International Group“[1987] zog aus den verschiedenen Ergebnissen epidemiologischer und genetischer Studien den Schluss, dass aber weltweit mindestens 60% der Typ1-Diabetes-Inzidenz von exogenen Faktoren bestimmt wird. Demzufolge wäre ein großer Teil der Erstmanifestationen grundsätzlich vermeidbar.

Dieses bezieht sich aber auf die Umweltfaktoren, die bei genetisch prädisponierten Personen die fortschreitende Zerstörung der β -Zellen des Pankreas beschleunigen oder verzögern und so einen manifesten Typ1-Diabetes auslösen oder verhindern können.

Da sowohl das Inzidenzmaximum in der Kindheit liegt, als auch die Erkrankungshäufigkeit gesunder monozygoter Zwillingsgeschwister in den Jahren nach der Manifestation des Indexzwillings stark abfällt [Olmos et al., 1988], wird vermutet, dass nur während einer relativ kurzen Phase in der Kindheit exogene Risikofaktoren wirksam werden können [Lo et al., 1991].

IV.2.b. Infektionen

Weitere oft diskutierte exogene Faktoren sind Virusinfektionen in der Kindheit [Ward 1979, Dahlquist 1998, Lönnrot 2000, Akerblom 2002, Haverkos 2003, Soltész 2003]. Einige Studien finden Assoziationen zwischen der Typ1-Diabetes Neuerkrankungsrate und Mumps- bzw. Rötelinfectionen [Menser 1978, Gamble 1980, Banatvala 1985, Hyöty 1988, 1993]. Die Birmingham School of Alabama dagegen berichtet von einem signifikanten Inzidenzanstieg

des Typ1-Diabetes nach einer Coxackie-B5-Virus-Epidemie im Jahre 1983 [Wagenknecht et al., 1991, Lönnrot 1996]. Weitere Studien belegen, dass viele Kinder vor der Manifestation des Typ1-Diabetes signifikant häufiger von unspezifischen Infektionen betroffen waren als gesunde Kontrollkinder [Blom et al., 1991, Samuelson et al., 1993].

In anderen Untersuchungen (Tierexperimente mit NOD-Mäusen oder BB-Ratten) werden dagegen auch protektive Effekte von Virusinfektionen [Dyrberg 1988, Oldstone 1988, Yoon 1992] sowie von BCG-Impfungen beobachtet [Harada et al., 1990, Parent 1997].

Insgesamt sind aber die Studienergebnisse zum Zusammenhang von Virusinfektionen und dem Typ1-Diabetesrisiko nicht konsistent [Heijbel 1997, Hyöty 2002, Tauriainen 2003, Gale 2004].

IV.2.c. Nahrungsmittel

Des Weiteren wird vielfach kontrovers der Einfluss der Ernährungsfaktoren auf das Risiko einer Diabeteserkrankung diskutiert [Dahlquist 1998, Akerblom 2002].

Vielfach ist in der Literatur insbesondere der Konsum von Kuhmilch oder Milchprodukten untersucht worden [Akerblom 1993, American Academy of Pediatrics 1994, Bodington 1994, Kotanko 1997]. In ökologischen Untersuchungen wird dieser Zusammenhang häufig beschrieben [Scott et al., 1990, Dahl-Jorgensen 1991, Fava et al., 1994]. In diesen Studien werden Zusammenhänge zwischen dem täglichen Konsum von Milchprodukten oder dem jährlichen Kuhmilchverbrauch pro Kopf und der Diabetesinzidenz in den verschiedenen Regionen beschrieben. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass z.B. der Pro-Kopf-Kuhmilchverbrauch einer Region nicht die individuelle Exposition widerspiegelt und es ist daher fraglich, ob die erkrankten Kinder wirklich einen erhöhten Kuhmilchverbrauch hatten.

Zusätzlich werden in dem überwiegenden Teil der analytischen Studien für diabetische Kinder eine kürzere Stilldauer sowie eine frühere Umstellung auf Ersatznahrung besonders auf Kuhmilchbasis festgestellt [Borch-Johnsen 1984, Fort 1986, Glatthaar 1988, Mayer 1988, Kostraba 1992a, 1993, Virtanen et al., 1993b]. In zwei Metaanalysen kann dargestellt werden, dass eine mindestens dreimonatige Stilldauer sowie der Beginn einer Flaschenersatznahrung erst ab dem vierten Lebensmonat protektiv auf das Diabetesrisiko wirken [Gerstein 1994, Norris, Scott 1996]. Allerdings wird von den Autoren Norris und Scott hinzugefügt, dass die schwache Korrelation zwischen der frühkindlichen Ernährung und dem Typ 1-Diabetes-Risiko möglicherweise nur auf methodische Probleme bei den vorhandenen Studien zurückzuführen sei. In tierexperimentellen Untersuchungen an NOD-Mäusen und BB-Ratten können, ohne die bei retrospektiven Studien methodisch bedingt auftretenden Probleme, eine

signifikante Zu- oder Abnahme der Diabetesinzidenz in Abhängigkeit von der Nahrungszusammensetzung, z.B. von der Höhe des Anteils an Kuhmilchproteinen, beschrieben werden [Daneman et al., 1987, Coleman, Kuzava 1990]. Bei anderen Untersuchungen an NOD-Mäusen zeigt sich zudem, dass durch Hydrolyse der in der Zufütterung enthaltenen Kuhmilchproteine der Ausbruch eines Diabetes verhindert werden konnte [Elliot 1988, Coleman et al., 1990]. Ebenfalls kann bei manifesten Typ1-Diabetikern ein erhöhter Antikörperspiegel gegen Kuhmilchproteine (z.B. bovines Serumalbumin, β -Laktoglobulin) nachgewiesen werden [Saukkonen et al., 1998, Dahlquist et al., 1992b].

Gegen die Hypothese der protektiven Wirkung einer langen Stilldauer und der erst späten Zufütterung von Kuhmilchproteinen sprechen nur sehr wenige Studien. In Großbritannien wurden 1958 und 1970 zwei Geburtskohorten untersucht: Die Kohorten wurden über einen Zeitraum von 10 bzw. 16 Jahren beobachtet. Es zeigt sich, dass Kinder, die kürzer als einen Monat gestillt worden waren, in dieser Analyse gleich häufig oder seltener an einem klinisch manifesten Typ 1-Diabetes erkrankten [Golding, Haslum 1987].

Ferner wird beobachtet, dass ein hoher Nahrungsgehalt an Proteinen, Kohlehydraten, Nitraten, Nitrite und Nitrosamine mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert ist [Dahlquist 1990, 1991, Virtanen 1993a, Parslow 1997, Dahlquist 1998, Akerblom 2002, Soltész 2003]. Jüngst ist in einer Studie ein höheres Diabetesrisiko bei vermehrter Energieaufnahme, insbesondere bei Kohlenhydrataufnahme gefunden worden [Pundziute-Lycka 2004]. N-Nitroso-Verbindungen sind vor allem in geräucherten Fleischwaren zu finden. Bei Untersuchungen zu Beginn der achtziger Jahre wird eine positive Korrelation zwischen dem Typ1-Diabetes-Risiko bei jungen isländischen Männern und dem Hammelfleischkonsum ihrer Eltern zum Zeitpunkt der Konzeption gefunden. Aus diesem Grunde vermutet man, dass diese N-Nitroso-Verbindungen einen diabetogenen Effekt auf menschliche Embryos besitzen [Helgason et al., 1982].

IV.2.d. Klimatische Faktoren

Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen zeigen eine Assoziation zwischen klimatischer Faktoren und dem Diabetesrisiko auf, so z.B. die hohen beobachteten Inzidenzraten in den nördlichen Ländern Europas und dem vermehrten Auftreten des Typ1-Diabetes in den kalten Jahreszeiten oder niedriger Durchschnittstemperatur [Diabetes Epidemiology Research International Group 1988, Green 1992a, Karvonen 1993, 1996, 2000, Lee 1993, Dahlquist 1994, EURODIAB ACE Study Group 2000, Green 2001]. Allerdings muss auch angemerkt werden, dass z.B. in Island die Neuerkrankungsrate weit unterhalb derjenigen Skandinaviens

liegt [Helgason et al., 1992] und z.B. in Spanien und Sardinien eine relativ hohe Inzidenz beobachtet wurde [Serrano Riós 1990, Muntoni 1992]. Auch Sibirien hat ähnlich tiefe Jahresdurchschnittstemperaturen wie z.B. Finnland als skandinavisches Land, trotzdem liegt die Inzidenzrate sechsmal niedriger als die finnische [Shubnikov et al., 1992]. Ähnlich verhält es sich mit den Baltischen Staaten, die auf denselben geographischen Breitengraden liegen wie Schweden und Norwegen, wiederum ist das Typ1-Diabetes-Risiko in Estland, Lettland und Litauen deutlich geringer [Tuomilehto, 1992].

IV.2.e. Perinatale und antenatale Risikofaktoren

In vielen epidemiologischen Studien ist ein Zusammenhang zwischen peri-/antenatalen Faktoren und dem Diabetesrisiko gefunden worden [Dahlquist 1998, Akerblom 2002, Soltész 2003]. So ist ein höheres Alter der Mutter, eine Präeklampsie, eine Sektio, neonatale respiratorische Störungen, eine neonatale Gelbsucht und Blutgruppeninkompatibilität mit einem höheren Diabetesrisiko assoziiert [Flood 1982, Wagener 1983, Dahlquist 1992a, 1999, Bruno 1997, Bingley 2000, Patterson 2001], während ein geringes Geburtsgewicht und eine geringere Geburtslänge mit einem verminderten Diabetesrisiko verbunden sind [Dahlquist et al 1999, Stene 2001]. Auch ein verstärktes postnatales Wachstum ist offensichtlich mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert [Soltész 2003].

Eine schwedische und eine finnischen Studie legen nahe, dass Enterovirusinfektionen während der Schwangerschaft das Diabetesrisiko erhöhen [Dahlquist 1995, Hyöty 1995]. Eine Studie in Finnland kann diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigen [Viskari 2002]. In einer prospektiven Kohortenstudie findet sich auch kein Zusammenhang zwischen enteroviralen Infektionen in der Schwangerschaft und einer Betazellautoimmunität [Füchtenbusch 2001].

IV.2.f. Sozioökonomische Faktoren

Diese Faktoren sind besonders schwer zu beurteilen, da sowohl Untersuchungen vorliegen, die eine Zugehörigkeit zu höheren sozialen Klassen als Risikofaktor für einen Typ1-Diabetes ansehen als auch Studien mit gegenteiligem Ergebnis. Der Vergleich der verschiedenen Studien stellt sich allerdings als problematisch dar, denn es wurden unterschiedliche Methoden zur Einstufung des Sozialstatus der Familien gewählt.

In einer kanadischen Studie aus Montreal steigt das Diabetesrisiko von 0-4jährigen Kindern mit zunehmendem Einkommen der Eltern an [Siematycki 1988]. Dieses zeigt sich auch in Schottland. Dort ist ebenfalls eine höhere Inzidenzrate bei Kindern wohlhabenderer Regionen

gegenüber Kindern und Jugendlichen ärmerer Regionen zu erkennen [Patterson, Waught 1992].

Ebenfalls von Patterson und Mitarbeitern [1994, 1996] veröffentlichte schottisch-nordirische Studien zeigen zusätzlich regionale Unterschiede. In diesen Fall-Kontroll-Studien ergeben sich nur für Nordirland, nicht aber für Schottland, erhöhte Erkrankungsrisiken für Kinder und Jugendliche deren Eltern bei Geburt eine sehr gute Ausbildung genossen hatten oder aber eine ausgezeichnete Arbeitstelle besitzen. Ein geringes Typ1-Diabetes-Erkrankungsrisiko zeigt sich in Nordirland dagegen bei sozioökonomischen Faktoren wie Nichtehelichkeit (OR 0,25, 95%-KI: 0,08 - 0,8), eine Wohnung ohne Badezimmer (OR 0,27, 95%-KI: 0,08 - 0,85) und ein schlechter Zustand der Wohnung (OR 0,15, 95%-KI: 0,0 - 0,9) bei Geburt des Kindes. Auch in einigen neueren Studien werden sowohl innerhalb eines Landes als auch zwischen Ländern eine positive Assoziation zwischen Diabetesrisiko und Sozialstatus beobachtet, d.h. ein niedriger bzw. hoher Sozialstatus ist mit einem niedrigen bzw. hohen Diabetesrisiko assoziiert [LaPorte 1981, Tarn 1983, Staines 1997, Lipton 1999].

Andere Studien kommen jedoch zu gegenteiligen Ergebnissen. Eine dänische Inzidenzstudie [Christau 1977] teilt die Grafschaft Kopenhagen in eine südliche und eine nördliche Region. In der südlichen Region ist nicht nur der Anteil an ungelerten Arbeitskräften höher als im Norden, sondern sowohl der Besitzstand geringer als auch der Prozentsatz von Personen, die mindestens 11 Jahre die Schule besucht haben. Trotz dieser sozioökonomisch schlechteren Faktoren in der südlichen Region zeigt sich bei dieser Studie im Gegensatz zu den vorerwähnten Untersuchungen eine höhere Typ1-Diabetes-Inzidenzrate.

Auch in Nordengland ergibt eine Studie eine erhöhte Diabetesinzidenz in Regionen, in denen in Bezug auf die Gesamtbevölkerung die Arbeitslosenquote hoch, die durchschnittlich pro Kopf verfügbare Wohnfläche niedrig und der Besitz eines Autos oder eines Eigenheims selten war [Crow 1991]. Ferner zeigt sich auch in einigen Fall-Kontroll-Studien eine inverse Assoziation zwischen Diabetesrisiko und Sozialstatus [Blom 1989, Soltész 1994, McKinney 2000].

V. Fragestellungen und Ziele

Für den Zeitraum vor 1993 lagen Daten zur Diabetesneuerkrankungsrate aus dem Diabetesregister der ehemaligen DDR sowie einer retrospektiven Erhebung in Baden-Württemberg vor [Michaelis 1993, Neu 1997]. Diese Daten aus dem ostdeutschen und süddeutschen Raum können wegen regionaler Inzidenzunterschiede nicht ohne weiteres auf andere Regionen Deutschlands übertragen werden.

Ziel dieser Arbeit war es daher, Daten zur Neuerkrankungsrate des Typ1-Diabetes im Kindesalter aus der westdeutschen Region für den Zeitraum vor 1993 bereitzustellen. Im Rahmen dieser Studie wurden im südlichen Teil des Regierungsbezirks Düsseldorf Neuerkrankungen eines Typ1-Diabetes in der Altersgruppe von 0-14 Jahren für den Zeitraum 1987-1992 entsprechend internationalen Standards retrospektiv erfasst [WHO Diamond Project Group on Epidemics 1990, EURODIAB ACE Green 1992a]. Die erhobenen Daten bilden dabei die Grundlage für die Inzidenzschätzung in der Studienregion in den Jahren 1987-1992 und die kartographische Darstellung regionaler Inzidenzraten.

Anhand der Inzidenzschätzungen und der kartographischen Darstellungen sollten konkret die folgenden Fragen untersucht werden:

- Wie hoch waren die globale und die jährlichen Inzidenzrate des Typ1-Diabetes im Regierungsbezirks Düsseldorf - einer westlichen Region Deutschlands - im Zeitraum 1987-1992?
- Unterscheiden sich die jeweiligen Inzidenzraten der sechs Erhebungsjahre und ist ein zeitlicher Trend erkennbar?
- Ist eine Geschlechtsabhängigkeit der Neuerkrankungsrate des Typ1-Diabetes nachweisbar?
- Sind Inzidenzunterschiede in den Altersgruppen 0-4, 5-9 und 10-14 Jahren bzw. in Einjahres-Altersgruppen zu erkennen?
- Gibt es jahreszeitliche Inzidenzschwankungen?
- Sind die in anderen europäischen Regionen nachweisbaren regionalen Unterschiede auch innerhalb dieser Studienregion festzustellen?
- Weicht die Inzidenzrate in der Studienregion von den Raten im Osten Deutschlands und in Baden-Württemberg aus vergleichbaren Zeiträumen ab?
- Wie hoch liegt die Inzidenz in der Studienregion im internationalen Vergleich?

Die retrospektiv erfassten Daten sollten zudem die in der Studienregion seit 1993 prospektiv erhobenen Inzidenzdaten ergänzen und so die Datenbasis für eine Analyse des längerfristigen zeitlichen Trends der Diabetesinzidenz in der westlichen Region Deutschlands erheblich verbessern, da eine valide Beurteilung zeitlicher Trends eine ausreichend lange Zeitreihe voraussetzt.

VI. Methoden

VI.1. Fall-Definition, Studienzeitraum, Studienregion, Risikopopulation

Ein „Fall“ im Sinne dieser Studie wurde gemäß internationaler Vorgaben [WHO Diamond Project Group on Epidemics 1990, EURODIAB ACE Green 1992a] anhand folgender Einschlusskriterien definiert:

1. Diagnose eines neu aufgetretenen Typ1-Diabetes im Zeitraum 1987-1992 und Insulintherapie
2. Alter bei Diagnosestellung unter 15 Jahren
3. Wohnort bei Diagnosestellung in der Studienregion im Regierungsbezirk Düsseldorf (siehe Abbildung VI.1)

Entsprechend internationalen Empfehlungen [WHO Diamond Project Group on Epidemics 1990, EURODIAB ACE Green 1992a] wurde als Diagnosedatum das Datum der ersten Insulingabe gesetzt. Bei Patienten, deren vollständige Akten nicht aufgefunden werden konnten, wurde der Tag der stationären Aufnahme als Manifestationsdatum genommen, da zu diesem Zeitpunkt normalerweise die erste Insulindosis verabreicht wird. Diabetespatienten mit anderem Diabetestyp wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Die Studienregion umfasste den südlichen Teil des Regierungsbezirkes Düsseldorf, genauer die kreisfreien Städte Düsseldorf, Duisburg, Krefeld und Mönchengladbach sowie die Landkreise Mettmann (ohne die Städte Langenfeld und Monheim), Neuss (ohne die Gemeinden/Städte Dormagen und Rommerskirchen) und Viersen. Die Risikopopulation bestand entsprechend der Falldefinition aus allen Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren in der Studienregion im Zeitraum 1987-1992 und betrug durchschnittlich 372.698 Personen.

sowohl der Ambulanzen als auch der Stationen nach Diagnosen oder Erstmanifestation eines Typ1-Diabetes durchsucht. Bei Unklarheit über das Manifestationsdatum wurden zusätzlich die Archivakten oder Ambulanzdateien der Patienten, bei denen ein Typ1-Diabetes diagnostiziert worden war, als weitere Quelle herangezogen. Dennoch konnte vereinzelt der Zeitpunkt der ersten Insulingabe nicht sicher festgestellt werden, so dass in diesen Fällen als Manifestationsdatum die Erstbehandlung in den Ambulanzen der Kinderkliniken angegeben wurde.

Als ein weiteres Problem stellte sich der lange Zeitraum zwischen der Datenerhebung im Jahr 1999 und den Manifestationsdaten heraus. Nicht alle der dreizehn Kinderkliniken der Studienregion konnten vollzählig untersucht werden: Eine Kinderklinik wurde 1998 geschlossen und auch mit Hilfe der Verwaltung war es nicht möglich Daten retrospektiv zu erfassen. Ein weiteres Krankenhaus hatte alle Patientendaten aus den Jahren vor 1995 durch eine Fremdfirma auf Mikrofilm übertragen lassen, so dass auch hier keine Möglichkeit bestand, den Patientenstand in einem angemessenen Zeitrahmen zu untersuchen. Ebenso lagen die Aufnahmebücher einer großen Kinderklinik für das Jahr 1988 nicht komplett vor. Daraufhin wurden auch die Archivdateien aller der in dieser Klinik bekannten Diabetespatienten durchgearbeitet, um so weitere Erstmanifestationen für das Jahr 1988 zu erkennen. Eine vollständige Erfassung für dieses Jahr war ohne die Aufnahmebücher jedoch sicherlich nicht möglich.

Sekundäre Datenquellen

Seit 1993 werden in der Studienregion in Rahmen der prospektiven Inzidenzstudie jährlich Befragungen vom Pädiatern, Internisten, Praktischen Ärzten und Allgemeinmedizinern durchgeführt [Rosenbauer 1998b, 2002a]. Die Erfassung von Neuerkrankungen erfolgt mit einem standardisierten Fragebogen. Über diese Praxisbefragungen wurden auch Meldungen von Neuerkrankungen eines Typ1-Diabetes für Zeitraum vor 1993 registriert.

Im Rahmen der Nordrhein-Westfalen weiten Inzidenzstudie wurde im Jahr 1999 eine Befragungen der Mitglieder des Deutschen Diabetikerbundes in Nordrhein-Westfalen (DDB, Landesverband Nordrhein-Westfalen e.V.) mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens durchgeführt. Auch über diese Datenquelle wurden Neuerkrankungen in der Studienregion für den Studienzeitraum erfasst.

Schließlich wird im nordrhein-westfälischen Inzidenzregister seit 2001 die computergestützte Datenbank DPV (**D**iabetessoftwaresystem zur **p**rospektiven **V**erlaufsdokumentation) als weitere Datenquelle genutzt. DPV ist ein Softwaresystem für die Verlaufsdocumentation und

das Qualitätsmanagement der Versorgung von diabetischen Kindern und Jugendlichen und wird mittlerweile bundesweit von mehr als 120 Kliniken verwendet [Holl 2002a, 2002b]. In dieser Datenbank werden für jeden dokumentierten Patienten - mehr als 16000 Diabetespatienten sind dokumentiert - auch Basisdaten zur Manifestation dokumentiert, so dass auch über diese Datenquelle retrospektiv Neuerkrankungen eines Typ1-Diabetes in der Studienregion für 1987-1992 erfasst werden konnten.

Erfasste Daten

Entsprechend internationalen Empfehlungen [WHO Diamond Project Group on Epidemics 1990, EURODIAB ACE Green 1992a] wurden für jeden registrierten Patienten **Geburtsdatum, Geschlecht, Diagnosedatum** (Datum der ersten Insulingabe) und die **Postleitzahl des Wohnorts** bei Diagnosestellung erfasst. Diese Basisdaten gestatten die Identifizierung von Mehrfacherfassungen von Neuerkrankungen und insbesondere den Abgleich der in beiden Datenquellen registrierten Fällen.

VI.3. Datenschutz

Die in der Studie verwendete Methodik der Datenerfassung wurde vom Landesbeauftragten für Datenschutz des Landes Nordrhein-Westfalen datenschutzrechtlich als unbedenklich erklärt.

VI.4. Inzidenzschätzung

Anhand der für jede registrierte Neuerkrankung erhobenen Daten konnte jeweils das Alter bei Diagnosestellung berechnet und die Manifestationen bestimmten Altersgruppen, den spezifischen Kalenderjahren, jahreszeitspezifischen Perioden sowie den kreisfreien Städten und Landkreisen der Studienregion zugeordnet werden. So konnte ein gegebenenfalls vorhandener Inzidenzanstieg, eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit, regionale Unterschiede und jahreszeitliche Schwankungen der Diabetesinzidenz untersucht werden. Dabei wurde die Altersabhängigkeit der Neuerkrankungsrate wie international üblich [WHO Diamond Project Group on Epidemics 1990, EURODIAB ACE Green 1992a] in den drei Altersgruppen 0-4, 5-9 und 10-14 Jahre untersucht, darüber hinaus aber auch in Einjahres-Altersgruppen. Saisonalen Schwankungen der Diabetesinzidenz wurden anhand monats- wie auch jahreszeitspezifischer Inzidenzen untersucht. Dabei waren die Jahreszeiten wie folgt

definiert: Frühling: März, April, Mai; Sommer: Juni, Juli, August; Herbst: September, Oktober, November; Winter: Dezember, Januar, Februar.

Für alle Subgruppen wurden rohe Inzidenzraten gemäß der in Abschnitt VI.1 beschriebenen Methode geschätzt. Für die einzelnen Kalenderjahre sowie die Städte und Kreise der Studienregion wurden zudem erfassungskorrigierte Inzidenzen geschätzt, um eine validere Trendanalyse zu erreichen. Hierbei wurden zur Inzidenzschätzung anstelle der beobachteten Neuerkrankungen die nach der Capture-Recapture-Methode geschätzten und korrigierten Anzahlen von Neuerkrankungen verwendet.

Die Schätzung der Inzidenzraten und entsprechender 95%-Konfidenzintervalle basieren dabei auf einer Poissonverteilungsannahme für die Neuerkrankungen [Sahai, Khurshid 1993].

Die zur Inzidenzschätzung benötigten nach Jahr, Alter, Geschlecht und Region stratifizierten Bevölkerungsdaten wurden vom statistischen Landesamt Nordrhein-Westfalen erfragt. Die Populationsdaten beziehen sich jeweils auf den Bevölkerungsstand am 31. Dezember eines Jahres.

VI.5. Standardisierung

Es ist davon auszugehen, dass sich die Alters- und Geschlechtsstruktur auch innerhalb kleinerer Regionen unterscheidet. Deshalb ist ein Vergleich der regionalen Typ1-Diabetes-Inzidenzen in den Städten und Landkreisen der Studienregion erst nach einer entsprechenden Standardisierung verwertbar. Aus diesem Grunde wurden die regionalen Inzidenzen für den gesamten Studienzeitraum direkt auf die Alters- und Geschlechtsstruktur der Risikopopulation der gesamten Studienregion standardisiert (siehe Abschnitt III.4) - sowohl ohne und mit Korrektur für die Erfassungsvollständigkeit. Diese standardisierten regionalen Inzidenzen entsprechen den Raten, die in den Städten und Kreisen bei Vorliegen der Alters- und Geschlechtsstruktur der Gesamtstudienregion zu erwarten wären. Für die standardisierten Raten wurden außerdem jeweils ein approximatives 95%-Konfidenzintervall geschätzt [Breslow, Day 1987].

Aus den direkt alters- und geschlechtsstandardisierten regionalen Inzidenzen wurden ferner die regionalen CIFs berechnet (siehe Abschnitt I, VI.7a). Hierbei handelt es sich um das Verhältnis von standardisierter Inzidenzrate in der betreffenden Teilregion und globalen (durchschnittlichen) Rate in der gesamten Studienregion. Anhand dieser Maßzahl lassen sich die regionalen Inzidenzen leicht untereinander wie auch mit der durchschnittlichen Rate der

Gesamtregion vergleichen. Auch für diese Maßzahl wurde ein approximatives 95%-Konfidenzintervall geschätzt [Breslow, Day 1987].

Als weitere Maßzahl zum Vergleich der standardisierten regionalen Inzidenzen wurde die SIR berechnet (siehe Abschnitt III.4). Diese gibt das Verhältnis der in einer Teilregion erfassten Diabetesfälle im Vergleich zu der Fallzahl an, die man bei Zugrundelegen der Inzidenzraten der gesamten Studienregion als Standard in der Teilregion erwarten würde. Für diese Größe wurde ein unter Poissonverteilungsannahme exaktes 95%-Konfidenzintervall angegeben [Breslow, Day 1987]. In analoge Weise wurden direkt altersstandardisierte Inzidenzen, CIFs und SIRs auch für Jungen und Mädchen getrennt geschätzt.

VI.6. Kartographische Darstellung

Grundlage der kartographischen Darstellung der regionalen Inzidenzen sind die direkt alters- und geschlechtsstandardisierten Inzidenzen der kreisfreien Städte und Landkreise bzw. die aus ihnen abgeleiteten CIFs. Diese Maßzahlen gestatten neben einem unmittelbarem Risikovergleich bezogen auf den Durchschnitt der Gesamtstudienregion die Verwendung einer einheitlichen kontinuierlichen Farbskala für z.B. subgruppenspezifische kartographische Darstellungen. Für die einzelnen Regionen werden die standardisierten Inzidenzdaten des Gesamtuntersuchungszeitraums 1987-1992 für Jungen und Mädchen gemeinsam wie auch getrennt nach Geschlecht kartographisch dargestellt [Alexander 1991, Clayton 1992]. Es folgt eine Darstellung sowohl der ohne als auch mit Korrektur für die regionalen Erfassungsvollständigkeiten berechneten standardisierten Inzidenzen.

VI.7. Farbliche Darstellung der CIF

Die gewählte farbliche Darstellung der CIF entstammt dem ersten „Diabetes-Atlas“ für Deutschland bzw. dem Abschlussbericht des assoziierten DFG-Projektes [Fabian-Marx 1996, Rosenbauer 1998a]. Als Farbkodierung der CIFs wurde das HSB-Farbmodell (Hue: Farbe, Saturation: Sättigung, Brightness: Helligkeit) verwendet, da in diesem Farbmodell die Farbstufe bei gleichbleibend maximaler Sättigungs- und Helligkeitsstufe direkt durch einen eindimensionalen Winkelparameter α beschrieben werden kann (Abbildung VI.2). Als kontinuierliche Farbskala wurde die sogenannte „rot-gelb-grün“-Ampelfarbenskala ($0^\circ \leq \alpha \leq 120^\circ$) gewählt [Smans 1992]. Die Farbuweisung zu einer CIF erfolgte anhand des folgenden funktionalen Zusammenhangs von CIF und dem Winkel α im HSB-Farbmodell, der in Abbildung VI.3 auch graphisch veranschaulicht ist:

quantifizieren. Die Anpassungsgüte eines jeden durchlaufenen Modells an die Daten wurde mittels eines verallgemeinerten, Likelihood-basierten Bestimmtheitsmaßes R^2 quantifiziert [Nagelkerke 1991]. In den jeweiligen „Maximalmodellen“ wurden anschließend für die Einflussgrößen multivariat adjustierte relative Risiken geschätzt.

In allen uni- und multivariaten Poisson-Modellen wurde die Signifikanz von Effekten mit Hilfe von Likelihood-Ratio- bzw. Wald- χ^2 -Tests zum Niveau 0,05 überprüft.

VI.9. Verwendete Statistik-Softwarepakete

Die aufgezeigten Analysen wurden mit den Programmsystemen SAS (SAS for Windows, Release 8.2, SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) und STATA (Stata Corp. 1997, Stata Statistical Software: Release 5.0 College Station, TX: Stata Corporation) durchgeführt.

VII. ERGEBNISSE

VII.1. Geschätzte Vollständigkeit der Erfassung

In den Jahren 1987 bis 1992 wurden in der Untersuchungsregion 226 Manifestationen des Typ 1-Diabetes in der Altersgruppe bis 14 Jahre in der Primärdatenquelle (retrospektive Erfassung in den Kliniken der Studienregion) dokumentiert. Über die Sekundärdatenquelle (Praxismeldungen, DPV, DDB-Befragung) wurden im selben Zeitraum insgesamt 102 Fälle registriert, von denen 77 auch in der Primärdatenquelle erfasst waren. Daraus ergibt sich nach der Capture-Recapture-Methode [Chapmann 1952] ein Defizit von 48 nicht erfassten Fällen und für die Datenquellen folgende Erfassungsquoten:

- Primärdatenquelle (Kinderkrankenhäuser): 75,6 % (95%- KI: 69,5% - 82,8%)
- Sekundärdatenquelle (Praxen, DPV, DDB): 34,1 % (95%- KI: 31,4% - 37,4%)
- Primär- und Sekundärdatenquelle: 83,9 % (95%- KI: 77,2% - 91,9%)

Tabelle VII.1 zeigt die Ergebnisse der Schätzungen zur Vollständigkeit der Erfassung für die einzelnen Jahre. Nur in den ersten beiden Jahren des Studienzeitraums lag die Erfassungsvollständigkeit unter 80%.

Zeitraum	Erfassung in Primärdatenquelle	Erfassung in Sekundärdatenquelle		Geschätzte Erfassungsvollständigkeit(%)		
		Ja	Nein	Primärquelle	Sekundärquelle	Gesamt
1987	Ja	7	28	71,4	20,4	77,6
	Nein	3	11			
1988	Ja	6	33	62,9	16,1	69,4
	Nein	4	19			
1989	Ja	10	17	100	37,0	100
	Nein	0	0			
1990	Ja	12	20	68,1	38,3	80,9
	Nein	6	9			
1991	Ja	18	26	78,6	41,1	87,5
	Nein	5	7			
1992	Ja	24	25	77,8	49,2	88,9
	Nein	7	7			

Tabelle VII.1: Capture-Recapture-Analyse zur Validierung der Erfassung von Erstmanifestationen eines Typ1-Diabetes bei Kindern unter 15 Jahren (grau hinterlegte Zahlen sind nach Chapman [1952] geschätzt)

VII.2. Geschätzte Vollständigkeit der Erfassung getrennt nach Regionen

Die Erfassungsvollständigkeiten sind in den Städten und Landkreisen zum Teil sehr unterschiedlich. In Düsseldorf ist die höchste Erfassungsvollständigkeit mit 93,8% zu verzeichnen, in Duisburg dagegen konnte nur eine geschätzte gesamte Erfassungsvollständigkeit von 51,9% erreicht werden. In den Landkreisen Mettmann, Neuss und Viersen sowie in der Stadt Krefeld wurden jeweils Erfassungsvollständigkeiten von über 88% erzielt. Eine mittlere Vollständigkeit der Erfassung nach der Capture-Recapture-Analyse wurde mit 73,8% in Mönchengladbach erreicht (siehe Tab.VII.2).

Region	Erfassung in Primärdatenquelle	Erfassung in Sekundärdatenquelle		Geschätzte Erfassungsvollständigkeit(%)		
		Ja	Nein	Primärquelle	Sekundärquelle	Gesamt
Düsseldorf	Ja	21	38	90,8	35,4	93,8
	Nein	2	4			
Duisburg	Ja	5	12	31,5	29,6	51,9
	Nein	11	26			
Krefeld	Ja	5	10	83,3	33,3	88,9
	Nein	1	2			
Mönchengladbach	Ja	8	18	61,9	31,0	73,8
	Nein	5	11			
Mettmann	Ja	9	26	89,7	25,6	92,3
	Nein	1	3			
Neuss	Ja	16	24	88,9	40,0	93,3
	Nein	2	3			
Viersen	Ja	13	21	81,0	38,1	88,1
	Nein	3	5			

Tabelle VII.2: Capture-Recapture-Analyse zur Validierung der Erfassung von Erstmanifestationen eines Typ1-Diabetes bei Kindern bis 15 Jahre (grau hinterlegte Zahlen sind nach Chapman [1952] geschätzt)

VII.3. Inzidenzraten der Studienregion

Es wurden in dem sechsjährigen Untersuchungszeitraum insgesamt 251 Neuerkrankungen eines Typ1-Diabetes vor dem vollendeten 15. Lebensjahr registriert. Bezogen auf die mittlere Risikobevölkerung von 372698 im Untersuchungszeitraum (Personenjahre insgesamt 2.236.189) wurde die Gesamtinzidenzrate auf 11,22 pro 100.000 Personenjahre (95%-KI: 9,88 - 12,70) geschätzt. Da von einer Erfassungsquote von etwa 84% ausgegangen werden kann (siehe Kap. VII.1), ergibt sich eine bezüglich der Erfassungsvollständigkeit korrigierte Inzidenzrate von 13,37 pro 100.000 Personenjahre (95%-KI: 11,90-14,98).

In der folgenden Tabelle (Tab.VII3.1) sind die jährlich dokumentierten Erstmanifestationen eines Typ1-Diabetes im Zeitraum 1987-1992 dargestellt. Außerdem zeigt die Tabelle die entsprechenden Personenjahre und die aus diesen beiden Parametern errechnete Inzidenzrate pro 100.000 Personenjahre sowie hinsichtlich der Erfassungsvollständigkeit korrigierte Inzidenzschätzungen.

Erhebungszeitraum	Erfasste Typ 1-Diabetes-Fälle	Personenjahre	Inzidenzrate (95%-KI) [pro 100.000 PJ]	Erfassungskorrigierte Inzidenzrate (95%-KI) [pro 100.000 PJ]
1987	38	345.390	11,00 (7,79 - 15,10)	14,19 (10,50 - 18,76)
1988	43	355.329	12,10 (8,76 - 16,30)	17,45 (13,38 - 22,37)
1989	27	367.763	7,34 (4,84 - 10,68)	7,34 (4,84 - 10,68)
1990	38	379.859	10,00 (7,08 - 13,76)	12,37 (9,09 - 16,45)
1991	49	389.724	12,57 (9,30 - 16,62)	14,37 (10,85 - 18,66)
1992	56	398.124	14,07 (10,63 - 18,27)	15,82 (12,16 - 20,25)
1987 - 1992	251 (Mittelwert: 42)	2.236.189	11,22 (9,88 - 12,70)	13,37 (11,90 - 14,98)

Tabelle VII.3.1: Inzidenzraten nach Kalenderjahren

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass sich für die beobachteten Inzidenzen kein eindeutiger zeitlicher Trend nachweisen lässt. Auf die vergleichsweise hohen Inzidenzraten der Jahre 1987 und 1988 (11-12 Fälle pro 100.000 Personenjahre) folgt ein deutlicher Rückgang auf etwa 7,3 Fälle pro 100.000 Personenjahre im Jahr 1989 und danach ein allmählicher Wiederanstieg bis etwa 13-13,5 Fälle pro 100.000 Personenjahre in den Jahren 1992-93. Insgesamt scheint die Neuerkrankungsrate im Studienzeitraum leicht angestiegen zu sein. Im univariaten Poisson'schen Regressionsmodell wird ein jährlicher Anstieg von 5,4% (95%-KI: -2,0% - 13,4%) geschätzt, der zeitliche Trend der Typ1-Diabetes-Inzidenz erweist sich allerdings nicht als signifikant ($p=0,156$; Abb. VII.3.1). Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht zeigt sich für die zeitliche Entwicklung ein ähnliches Ergebnis mit einem jährlichen Anstieg von 5,6% (95%-KI: -1,8% - 13,6%, $p=0,143$). Auch für die erfassungskorrigierten Inzidenzen zeigt sich kein zeitlicher Trend, im Poisson-Modell wird der jährliche Anstieg auf 1,2% (95%-KI: -5,3% - 8,1%, $p=0,730$) geschätzt. Während sich die beobachteten Inzidenzraten in den einzelnen Jahren nur tendenziell ($p=0,085$) unterscheiden, sind die Unterschiede in den erfassungskorrigierten jährlichen Raten signifikant ($p=0,003$).

Jahr	Altersgruppe	Erfasste Typ 1-Diabetes-Fälle	Personenjahre	Inzidenzrate (95%-KI) [pro 100.000 PJ]
1987	0 – 4 Jahre	15	118.486	12,66 (7,09 - 20,88)
	5 – 9 Jahre	9	113.726	7,91 (3,62 - 15,02)
	10 – 14 Jahre	14	113.178	12,37 (6,76 - 20,75)
1988	0 – 4 Jahre	5	124.877	4,00 (1,30 - 9,34)
	5 – 9 Jahre	23	116.985	19,66 (12,46 - 29,50)
	10 – 14 Jahre	15	113.467	13,22 (7,40 - 21,80)
1989	0 – 4 Jahre	11	131.874	8,34 -(4,16 - 14,92)
	5 – 9 Jahre	7	120.764	5,80 (2,33 - 11,94)
	10 – 14 Jahre	9	115.125	7,82 (3,57 - 14,84)
1990	0 – 4 Jahre	6	138.488	4,33 (1,59 - 9,43)
	5 – 9 Jahre	17	122.637	13,86 (8,08 - 22,19)
	10 – 14 Jahre	15	118.734	12,63 (7,07 - 20,84)
1991	0 – 4 Jahre	11	142.356	7,73 (3,86 - 13,83)
	5 – 9 Jahre	15	125.954	11,91 (6,67 - 19,64)
	10 – 14 Jahre	23	121.414	18,94 (12,01 - 28,42)
1992	0 – 4 Jahre	20	144.855	13,81 (8,43 - 21,32)
	5 – 9 Jahre	18	128.984	13,96 (8,27 - 22,06)
	10 – 14 Jahre	18	124.285	14,48 (8,58 - 22,89)
1987-1992	0 – 4 Jahre	68	118.486	8,49 (6,59 - 10,76)
	5 – 9 Jahre	89	113.726	12,21 (9,80 - 15,02)
	10 – 14 Jahre	94	113.178	13,31 (10,76 - 16,29)

Tabelle VII.3.3: Altersspezifische Inzidenzraten nach Kalenderjahren

VII.3.f.a. Regionale Inzidenzraten für Jungen

Auch für die Jungen zeigen die rohen regionalen Inzidenzraten des Typ1-Diabetes signifikante Unterschiede ($p=0,009$). Die niedrigste Inzidenzrate wird in Duisburg mit 5,99 Fälle pro 100.000 Personenjahre beobachtet, die höchste mit 16,97 Fälle pro 100.000 Personenjahre in der Stadt Düsseldorf. (Tab.VII.3.12 und Abb.VII.3.17). Wiederum weichen die direkt alters- und geschlechtsstandardisierten regionalen Inzidenzschätzungen nur geringfügig von den rohen Schätzungen ab.

Nach Korrektur für die Erfassungsvollständigkeit ergibt sich die niedrigste Neuerkrankungsrate für Krefeld mit 6,59 pro 100.000 Personenjahre, die höchste für Mönchengladbach mit 19,75 pro 100.000 Personenjahre. Auch nach Korrektur für die regionale Erfassungsvollständigkeit unterscheiden sich die regionalen Inzidenzraten signifikant ($p=0,045$ im Poissonmodell).

Kreis/Stadt	Erfasste Typ 1-Diabetes-Fälle	Personenjahre	Inzidenzrate (95%-KI) [pro 100.000 PJ]	Direkt alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenzrate (95%-KI) [pro 100.000 PJ]	Erfassungskorrigierte Inzidenzrate (95%-KI) [pro 100.000 PJ]
Duisburg	14	233.890	5,99 (3,27 - 10,04)	5,99 (2,85 - 9,13)	11,12 (7,26 - 16,29)
Krefeld	7	106.236	6,59 (2,65 - 13,58)	6,68 (1,73 - 11,64)	6,59 (2,65 - 13,58)
Mettmann	22	181.185	12,14 (7,61 - 18,38)	12,15 (7,07 - 17,23)	12,69 (8,05 - 19,05)
Neuss	17	164.275	10,35 (6,03 - 16,57)	10,36 (5,43 - 15,28)	10,35 (6,03 - 16,57)
M'gladbach	17	116.431	14,60 (8,51 - 23,38)	14,63 (7,67 - 21,58)	19,75 (12,52 - 29,64)
Viersen	19	130.472	14,56 (8,77 - 22,74)	14,54 (8,00 - 21,08)	16,10 (9,96 - 24,60)
Düsseldorf	36	212.111	16,97 (11,89 - 23,50)	17,06 (11,48 - 22,63)	17,44 (12,28 - 24,04)

Tabelle VII.3.12: Regionale Inzidenzraten für Jungen

In den obigen Schätzungen von regionalen Inzidenzen, CIFs und SIRs sind die unterschiedlichen Erfassungsgütern in den einzelnen Regionen noch nicht berücksichtigt. Zum Vergleich sind daher in Tabelle VII.3.15 die entsprechenden Schätzungen nach Korrektur für die Erfassungsvollständigkeiten der Städte und Landkreise angegeben. Der Range der korrigierten CIFs / SIRs im Vergleich zum Range der nicht-korrigierten CIFs / SIRs ist kleiner, d.h. durch die Berücksichtigung der unterschiedlichen regionalen Erfassungsvollständigkeiten vermindern sich die Risikounterschiede zwischen den Regionen. Die 95%-Konfidenzintervalle belegen, dass die Inzidenzrate in Duisburg nach Korrektur für die Erfassungsvollständigkeit nach wie vor niedriger liegt als die globale Inzidenz der Studienregion. In Mönchengladbach hingegen liegt die Inzidenz höher. Auch in Viersen und Düsseldorf scheint das Diabetesrisiko aber tendenziell höher zu sein, in Krefeld tendenziell eher niedriger.

Kreis/Stadt	Geschätzte Typ 1-Diabetes-Fälle	Erfassungskorrigierte direkt alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenzrate (95%-KI) [pro 100.00 PJ]	Erfassungskorrigierte „Comparative incidence figure“ (95%-KI)	Erfassungskorrigierte „Standardized incidence ratio“ (95%-KI)
Duisburg	41	9,00 (6,24 - 11,75)	0,71 (0,53 - 0,97)	0,71 (0,51 - 0,96)
Krefeld	19	9,22 (5,07 - 13,37)	0,73 (0,47 - 1,15)	0,73 (0,44 - 1,13)
Mettmann	36	10,19 (6,86 - 13,52)	0,81 (0,58 - 1,12)	0,80 (0,56 - 1,11)
Neuss	45	13,89 (9,83 - 17,95)	1,10 (0,82 - 1,48)	1,10 (0,80 - 1,47)
M'gladbach	40	17,66 (12,18 - 23,13)	1,40 (1,03 - 1,91)	1,40 (1,00 - 1,91)
Viersen	39	15,24 (10,45 - 20,02)	1,21 (0,88 - 1,65)	1,21 (0,86 - 1,66)
Düsseldorf	62	15,18 (11,40 - 18,96)	1,20 (0,94 - 1,54)	1,20 (0,92 - 1,54)

Tabelle VII.3.15: Erfassungskorrigierte direkt alters- und geschlechtsstandardisierte regionale Inzidenzraten, „Comparative incidence figures“ und „Standardized incidence ratios“

Die nachfolgenden geographischen Karten veranschaulichen die regionale Variation der Inzidenz anhand der CIF und der erfassungskorrigierten Inzidenzquotienten (Abb.VII.3.19).

VII.3.g.a. Kartographische Darstellung der regionalen Inzidenzen für Jungen

Die Schätzungen für die CIF und das SIR zeigen auch im Teilkollektiv der Jungen eine sehr gute Übereinstimmung. Wie im Gesamtkollektiv belegen die 95%-Konfidenzintervalle für Düsseldorf verglichen mit der globalen Inzidenzrate in der gesamten Studienregion eine höhere Inzidenz und für Duisburg eine niedrigere Inzidenz. Für die anderen fünf bestehen keine signifikanten Abweichungen im Vergleich zur Gesamtregion (Tab.VII.3.16).

Kreis/Stadt	Erfasste Typ 1-Diabetes-Fälle	Direkt alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenzrate (95%-KI) [pro 100.000 PJ]	Comparative incidence figure (95%-KI)	Standardized incidence ratio (95%-KI)
Duisburg	14	5,99 (2,85 - 9,13)	0,52 (0,31 - 0,88)	0,52 (0,28 - 0,87)
Krefeld	7	6,68 (1,73 - 11,64)	0,58 (0,28 - 1,22)	0,57 (0,23 - 1,18)
Mettmann	22	12,15 (7,07 - 17,23)	1,05 (0,69 - 1,60)	1,05 (0,66 - 1,59)
Neuss	17	10,36 (5,43 - 15,28)	0,90 (0,56 - 1,44)	0,89 (0,52 - 1,43)
M'gladbach	17	14,63 (7,67 - 21,58)	1,27 (0,79 - 2,04)	1,27 (0,74 - 2,03)
Viersen	19	14,54 (8,00 - 21,08)	1,26 (0,80 - 1,98)	1,26 (0,76 - 1,97)
Düsseldorf	36	17,06 (11,48 - 22,63)	1,48 (1,07 - 2,05)	1,48 (1,03 - 2,04)

Tabelle VII.3.16: Direkt standardisierte regionale Inzidenzraten, „Comparative incidence figures“ und „Standardized incidence ratios“ bei Jungen

Die erfassungskorrigierten regionalen Schätzungen (Tab.VII.3.17) weisen einen ähnlichen Range auf wie die nicht-korrigierten Schätzungen. Allerdings weicht keine der regionalen Inzidenzen mehr signifikant vom Durchschnitt der Studienregion ab. Tendenziell liegt die Neuerkrankungsrate in Mönchengladbach und Düsseldorf höher und in Krefeld niedriger.

Kreis/Stadt	Geschätzte Typ 1-Diabetes-Fälle	Erfassungskorrigierte direkt alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenzrate (95%-KI) [pro 100.000 PJ]	Erfassungskorrigierte „Comparative incidence figure“ (95%-KI)	Erfassungskorrigierte „Standardized incidence ratio“ (95%-KI)
Duisburg	23	9,88 (5,84 - 13,91)	0,77 (0,51 - 1,16)	0,77 (0,49 - 1,15)
Krefeld	7	6,68 (1,73 - 11,64)	0,52 (0,25 - 1,09)	0,51 (0,21 - 1,06)
Mettmann	22	12,15 (7,07 - 17,23)	0,95 (0,62 - 1,44)	0,94 (0,59 - 1,43)
Neuss	17	10,36 (5,43 - 15,28)	0,81 (0,50 - 1,30)	0,80 (0,47 - 1,29)
M'gladbach	23	19,89 (11,76 - 28,02)	1,55 (1,03 - 2,33)	1,54 (0,98 - 2,32)
Viersen	19	14,54 (8,00 - 21,08)	1,13 (0,72 - 1,77)	1,13 (0,68 - 1,77)
Düsseldorf	36	17,06 (11,48 - 22,63)	1,33 (0,96 - 1,84)	1,33 (0,93 - 1,84)

Tabelle VII.3.17: Erfassungskorrigierte direkt alters- und geschlechtsstandardisierte regionale Inzidenzraten, “Comparative incidence figures” und “Standardized incidence ratios” bei Jungen

Die nachfolgenden geographischen Karten veranschaulichen die regionale Variation der Inzidenz bei Jungen anhand der CIF und der erfassungskorrigierten Inzidenzquotienten (Abb.VII.3.20).

VII.3.g.b. Kartographische Darstellung der regionalen Inzidenzen für Mädchen

Wie im Teilkollektiv der Jungen weichen die Schätzungen für die CIF und das SIR auch im Teilkollektive der Mädchen nur geringfügig voneinander ab. Wie bei Jungen erweist sich auch bei Mädchen die Inzidenz in Duisburg als signifikant niedriger als die globale Inzidenz der Studienregion. Abweichend vom Ergebnis bei Jungen zeigt sich für Mädchen in Neuss eine tendenziell höhere Inzidenz. Für die übrigen Region bestehen geringere Abweichung zur mittleren Inzidenz der Studienregion (Tab.VII.3.18).

Kreis/Stadt	Erfasste Typ 1-Diabetes-Fälle	Direkt alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenzrate (95%-KI) [pro 100.000 PJ]	Comparative incidence figure (95%-KI)	Standardized incidence ratio (95%-KI)
Duisburg	14	6,30 (3,00 - 9,60)	0,58 (0,34 - 0,98)	0,57 (0,31 - 0,96)
Krefeld	9	8,85 (3,07 - 14,63)	0,81 (0,42 - 1,56)	0,81 (0,37 - 1,54)
Mettmann	14	8,13 (3,87 - 12,39)	0,75 (0,44 - 1,26)	0,74 (0,41 - 1,25)
Neuss	25	15,73 (9,56 - 21,90)	1,44 (0,97 - 2,14)	1,44 (0,93 - 2,12)
M'gladbach	14	12,61 (6,00 - 19,22)	1,16 (0,69 - 1,95)	1,16 (0,63 - 1,94)
Viersen	18	14,36 (7,73 - 21,00)	1,32 (0,83 - 2,09)	1,32 (0,78 - 2,09)
Düsseldorf	25	12,70 (7,72 - 17,68)	1,16 (0,79 - 1,72)	1,16 (0,75 - 1,71)

Tabelle VII.3.18: Direkt standardisierte regionale Inzidenzraten, „Comparative incidence figures“ und „Standardized incidence ratios“ bei Mädchen

Nach Berücksichtigung der unterschiedlichen Erfassungsvollständigkeiten weisen die Schätzungen von CIFs / SIRs einen geringeren Range auf als die unkorrigierten Schätzungen (Tab.VII.3.19). Für keine der regionalen Inzidenzen besteht eine signifikante Abweichung von der globalen Rate der Studienregion. Für Duisburg wird jedoch eine tendenziell niedrigere Rate und für Neuss eine tendenziell höhere Rate geschätzt.

Kreis/Stadt	Geschätzte Typ 1-Diabetes-Fälle	Erfassungskorrigierte direkt alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenzrate (95%-KI) [pro 100.000 PJ]	Erfassungskorrigierte „Comparative incidence figure“ (95%-KI)	Erfassungskorrigierte „Standardized incidence ratio“ (95%-KI)
Duisburg	18	8,08 (4,35 - 11,81)	0,65 (0,41 - 1,04)	0,65 (0,38 - 1,03)
Krefeld	12	11,88 (5,16 - 18,61)	0,96 (0,55 - 1,69)	0,95 (0,49 - 1,67)
Mettmann	14	8,13 (3,87 - 12,39)	0,66 (0,39 - 1,11)	0,65 (0,36 - 1,10)
Neuss	28	17,59 (11,07 - 24,11)	1,42 (0,98 - 2,06)	1,42 (0,94 - 2,05)
M'gladbach	17	15,32 (8,03 - 22,60)	1,24 (0,77 - 1,99)	1,24 (0,72 - 1,99)
Viersen	20	15,97 (8,97 - 22,97)	1,29 (0,83 - 2,00)	1,30 (0,79 - 2,00)
Düsseldorf	26	13,20 (8,13 - 18,28)	1,07 (0,73 - 1,57)	1,06 (0,69 - 1,56)

Tabelle VII.3.19: Erfassungskorrigierte direkt alters- und geschlechtsstandardisierte regionale Inzidenzraten, „Comparative incidence figures“ und „Standardized incidence ratios“ bei Mädchen

Die nachfolgenden geographischen Karten veranschaulichen auch hier die regionale Variation der Inzidenz bezogen auf die Mädchen anhand der CIF und der erfassungskorrigierten Inzidenzquotienten (Abb.VII.3.21).

VII.3.h. Ergebnisse multivariater Poisson-Regressionsanalysen

Die gleichzeitige Einbeziehung aller fünf untersuchten Einflussgrößen (Region, Alter, Jahreszeit, Jahr, Geschlecht) in ein schrittweises (step-up) multivariates Poisson-Modell ergibt die in der Tabelle VII.3.20 enthaltenen Resultate. Ausgehend vom Modell mit nur dem „Intercept“ wird durch die sukzessive Aufnahme der Einflussgrößen „Region“ und „Alter“ ins Poisson-Modell eine signifikante Verbesserung der Datenanpassung erreicht. Die weitere Aufnahme von „Jahreszeit“ und „Jahr“ ergibt jeweils noch eine tendenzielle Verbesserung der Datenbeschreibung, während das „Geschlecht“ keine zusätzliche Information trägt. Die Beiträge der einzelnen Größen zur Erklärung der Variation in den Inzidenzdaten sind durch ΔR^2 in Tabelle VII.22 gegeben. Demnach erbringen „Region“, „Alter“ und „Jahr“ (kategorial) den größten Beitrag zu Datenbeschreibung. Das Endmodell mit allen fünf Einflussgrößen erklärt knapp 7% der Variation in den Inzidenzdaten. Wird die Einflussgröße „Jahr“ zur Trendbeschreibung als stetige anstelle als kategoriale Variable in Poisson-Modell aufgenommen, so erklärt das entsprechende Endmodell noch knapp 5,91% der Inzidenzdatenstreuung, da die stetige Größe „Jahr“ nur 0,28% ($p=0,146$) der Datenstreuung zu erklären vermag.

Einflussgröße	df	χ^2	p-Wert	R² [%]	ΔR^2 [%]
Region	6	24,21	<0,001	3,34	3,34
Alter	2	9,17	0,010	4,58	1,24
Jahreszeit	3	7,61	0,055	5,60	1,02
Jahr	5	9,67	0,085	6,89	1,29
Geschlecht	1	0,19	0,662	6,92	0,03

Tabelle VII.3.20: Globale Resultate der schrittweisen multivariaten Poisson-Regression zur Untersuchung von Region, Alter, Jahreszeit, Jahr und Geschlecht auf die Typ 1-Diabetes-Inzidenz

Das Poisson-Modell mit allen 5 Einflussgrößen weist 1008 unterschiedliche Ausprägungskombinationen der Einflussgrößen (Zellen des Modells) auf. Bei nur 251 beobachteten Erstmanifestationen im Studienzeitraum 1987-1992 sind mehr als dreiviertel der Zellen dieses Modells nicht besetzt, so dass die Ergebnisse möglicherweise verzerrt sein könnten. Daher wurde ergänzend eine entsprechende schrittweise Prozedur für zwei Modelle mit jeweils nur vier Einflussgrößen (**Modell 1:** „Region, Alter, Jahr, Geschlecht“, 252 Zellen; **Modell 2:** „Region, Alter, Jahreszeit, Geschlecht“, 168 Zellen) mit besserer Zellbesetzung

durchgeführt. Die Resultate hinsichtlich χ^2 -Wert und p-Wert sind stabil und nahezu identisch denen in Tabelle VII.3.20. Aufgrund der besseren Zellbesetzungen erklären diese beiden Modelle jedoch einen wesentlichen größeren Anteil der Streuung in den Inzidenzdaten, Modell 1 insgesamt 16,91% und Modell 2 sogar 22,78%. Damit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse aus dem Poisson-Modell mit allen 5 Einflussgrößen trotz der geringen Zellbesetzungen valide sind. Tabelle VII.3.21 enthält die multivariat adjustierten Schätzungen für relative Risiken der einzelnen Ausprägungen der fünf Einflussgrößen. Einen signifikanten Einfluss auf die Neuerkrankungsrate haben „Region“ ($p < 0,001$) und „Alter“ ($p = 0,010$), einen tendenziellen Einfluss haben auch „Jahreszeit“ ($p = 0,055$) und „Kalenderjahr“ (kategorial, $p = 0,085$).

Die Neuerkrankungsrate in Duisburg und Krefeld ist signifikant niedriger als in Düsseldorf, der Region mit der höchsten Inzidenz. Während im Landkreis Mettmann die Inzidenzrate tendenziell niedriger ist als in Düsseldorf, unterscheiden sich die Raten in Mönchengladbach und im Landkreis Viersen nicht von der in Düsseldorf.

Kinder im Alter zwischen 5 und 9 Jahre weisen ein um 44% höheres Typ1-Diabetes-Risiko auf als Kinder im Alter von 0 bis 4 Jahren, Kinder im Alter von 10-14 Jahren ein um 58% höheres Risiko.

In Abhängigkeit von der Jahreszeit findet sich das niedrigste Diabetesrisiko in den Frühlingsmonaten März bis Mai. Hiervon unterscheidet sich das Risiko in den Wintermonaten Dezember bis Februar nicht signifikant, es liegt nur geringfügig höher. Hingegen liegt das Risiko für einen Typ1-Diabetes in den Herbst- (September bis Oktober) und Sommermonaten (Juni bis August) verglichen mit dem Frühjahr signifikant um 48% bzw. 56% höher.

Während des Studienzeitraums wird das niedrigste Diabetesrisiko im Jahr 1989 beobachtet, das höchste fast doppelt so hohe Risiko im Jahr 1992. In den Jahren 1988 und 1991 liegt das Risiko signifikant um 64% bzw. 72% höher als 1989. Zu Beginn des Studienzeitraums 1987 und im Jahr 1990 ist die Neuerkrankungsrate verglichen mit 1989 nicht signifikant erhöht. Bei Modellierung der Einflussgröße „Jahr“ als stetige Variable zeigt sich auch multivariat kein signifikanter Zeittrend ($p = 0,146$). Der multivariat adjustierte jährliche Inzidenzanstieg wird auf 5,6% (95%-KI: -1,9% - 13,5% geschätzt. Für die bereits oben erwähnten beiden Modelle mit jeweils nur vier Einflussgrößen (**Modell 1:** „Region, Alter, Jahr, Geschlecht“; **Modell 2:** „Region, Alter, Jahreszeit, Geschlecht“) ergeben sich nahezu identische multivariat adjustierte Schätzungen für die relativen Risiken der einzelnen Ausprägungen der Einflussgrößen wie in Tabelle VII.3.21. Die Schätzungen der relativen Risiken sind also stabil. Ferner stimmen die Ergebnisse der multivariaten Analyse in Tabelle VII.3.21 sehr gut mit den Resultaten der

univariaten Analysen überein. Dies deutet darauf hin, dass die Einflüsse der fünf untersuchten Einflussgrößen auf die Inzidenz des Typ1-Diabetes weitestgehend unabhängig voneinander sind.

Einflussgröße	Ausprägung	Relatives Risiko		p-Wert	p-Wert
			95%-KI	Ausprägung	Einflussgröße
Region	Düsseldorf	1	-	-	< 0,001
	Viersen	0,971	(0,646 - 1,461)	0,889	
	M'gladbach	0,916	(0,595 - 1,412)	0,692	
	Neuss	0,870	(0,587 - 1,289)	0,488	
	Mettmann	0,682	(0,452 - 1,030)	0,069	
	Krefeld	0,517	(0,298 - 0,896)	0,019	
	Duisburg	0,411	(0,263 - 0,642)	< 0,001	
Alter	0 – 4	1	-	-	0,010
	5 – 9	1,440	(1,050 - 1,975)	0,024	
	10 – 14	1,576	(1,154 - 2,154)	0,004	
Jahreszeit	Frühling	1	-	-	0,055
	Winter	1,188	(0,809 - 1,743)	0,380	
	Herbst	1,479	(1,026 - 2,133)	0,036	
	Sommer	1,563	(1,088 - 2,245)	0,016	
Jahr	1987	1,489	(0,909 - 2,438)	0,114	0,085
	1988	1,643	(1,016 - 2,659)	0,043	
	1989	1	-	-	
	1990	1,365	(0,834 - 2,236)	0,216	
	1991	1,715	(1,072 - 2,744)	0,024	
	1992	1,917	(1,211 - 3,034)	0,006	
Geschlecht	Weiblich	1	-	-	0,662
	Männlich	1,057	(0,825 - 1,354)	0,662	

Tabelle VII.3.21: Detaillierte Resultate der multivariaten Poisson-Regression zur Untersuchung des Einflusses von Region, Alter, Jahreszeit, Jahr und Geschlecht auf die Typ 1-Diabetes-Inzidenz

VIII. Diskussion

VIII.1. Vollständigkeit der Datenerhebung

In dieser Studie wurden im Bundesland Nordrhein-Westfalen retrospektiv Typ1-Diabetes-Erstmanifestationen bei unter 15Jährigen im Zeitraum 1987-1992 erfasst. Der Erhebungsraum war die südliche Teilregion des Regierungsbezirkes Düsseldorf. Die Datenerfassung erfolgte im Jahr 1999 in den Kinderabteilungen verschiedener Krankenhäuser für den genannten Erhebungsraum. Da in Deutschland während des Studienzeitraums die Erstbehandlung eines Typ1-Diabetes vorwiegend stationär erfolgte, war die höchstmögliche Erfassungsgenauigkeit in einer klinikbasierten Untersuchung gegeben. Zudem kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit annehmen, dass diese erkrankten Kinder aufgrund ihres jungen Alters ganz überwiegend in Kinderkliniken behandelt wurden.

Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Kinder mit neu aufgetretenem Diabetes ambulant diagnostiziert und ausschließlich dort auch dauerhaft behandelt oder einzelne jugendliche Typ1-Diabetespatienten in Krankenhäusern ohne Kinderabteilung behandelt wurden. Diese Fälle wären nicht von der primären Datenquelle, möglicherweise aber über die sekundäre Datenquelle erfassbar. Bei der ausgeprägten und eindeutigen klinische Symptomatik des Typ1-Diabetes sind fehlerhafte und verzögerte Diagnosen selten [Hürter 2005].

Als ein anderes Problem stellte sich jedoch der lange Zeitraum zwischen der Datenerhebung im Jahr 1999 und den Manifestationsdaten heraus. Die dreizehn Kinderkliniken der Studienregion konnten aus verschiedenen Ursachen nicht vollzählig untersucht werden: Eine Kinderklinik wurde 1998 geschlossen und es war auch mit Hilfe der Verwaltung nicht möglich, Daten retrospektiv zu erfassen. Eine weitere Klinik hatte alle Patientendaten aus den Jahren vor 1995 durch eine Fremdfirma auf Mikrofilm übertragen lassen, so dass auch hier keine Möglichkeit bestand, den Patientenstand in einem angemessenen Zeitrahmen zu untersuchen. Ebenso lagen die Aufnahmebücher einer großen Kinderklinik für das Jahr 1988 nicht komplett vor. Daraufhin wurden auch die Archivdateien aller der in dieser Klinik bekannten Diabetespatienten durchgearbeitet, um auf diesem Wege weitere Erstmanifestationen für das Jahr 1988 zu erkennen. Eine hohe Erfassungsgenauigkeit für dieses Jahr war ohne die kompletten Aufnahmebücher jedoch sicherlich nicht möglich.

Die Vollständigkeit der retrospektiven Erfassungsgenauigkeit wurde nach internationalen Standards [Chapman 1952, McCarty 1993, La Porte 1993] durch Capture-Recapture-Analysen mit einer zweiten unabhängigen Datenquelle überprüft. So wurden als unabhängige sekundäre Datenquelle seit 1993 regelmäßig durchgeführte Praxisbefragungen, eine

Befragung der Mitglieder des Deutschen Diabetikerbundes in Nordrhein-Westfalen im Jahr 1999 sowie die DPV- Datenbank [Holl 2002a, 2002b] herangezogen. Diese sekundären Datenquellen sind jeweils retrospektive Erfassungen, da der untersuchte Studienzeitraum vorher lag. In DPV werden für alle aktuell behandelten Fälle auch Basisdaten zur Manifestation dokumentiert - auch für lange zurückliegende Neuerkrankungen. Mittlerweile verwenden insgesamt mehr als 120 Kliniken bundesweit das DPV-Programm zur Dokumentation der Betreuung von Diabetespatienten, und es sind mehr als 16000 Patienten dokumentiert. Wenngleich der untersuchte Studienzeitraum weit zurücklag, so stellen die verwendeten Quellen eine ausreichend gute sekundäre Datenquelle dar.

Wie erwartet ist bereits die primäre Datenerfassung in den Kinderkliniken mit einer geschätzten Erfassungsvollständigkeit von 67% relativ gut. Die sekundäre Datenquelle weist eine Erfassungsquote von 34% auf und entspricht damit der international gestellten Anforderung an den Umfang einer Sekundärdatenquelle [Diabetes Epidemiology Research International Group 1988]. Insgesamt wird die Erfassungsvollständigkeit dieser Studie auf 83,9% (95%-KI: 77,2% - 91,9%) geschätzt. Auch wenn der international geforderter Standard von 90% [Green et al., 1992a] nicht ganz erreicht wird, so ist es doch eine ausreichend gute Erfassungsvollständigkeit, insbesondere unter dem Aspekt der retrospektiven Datenerfassung.

VIII.2. Validität der Datenerfassung

Von Validität spricht man, wenn ein als an einem Typ1-Diabetes erkrankt erfasstes Kind auch tatsächlich an einem Typ1-Diabetes erkrankt ist. Eine Datenerhebung ist also nur dann valide, wenn ein hoher Anteil der als diabetisch erfassten Kinder auch tatsächlich an einem Typ1-Diabetes leidet.

In der Primärdatenquelle, also den Aufnahmebüchern der Kinderkliniken und den Originalakten der Patienten, war die Diagnose stets gut nachvollziehbar. Auch für die Meldungen aus den sekundären Datenquellen kann von einer guten Validität ausgegangen werden, da die Manifestation eines Typ1-Diabetes in aller Regel mit einer charakteristischen und einschneidenden Symptomatik einhergeht. Ferner hat die retrospektive Erfassung über Praxen, DDB und die DPV-Datenbank den Vorteil, dass sich die Diagnose des Typ1-Diabetes nicht nur auf den Zeitpunkt der Erstmanifestation stützt, sondern auch den Verlauf der Erkrankung einbezieht und so die verschiedenen Diabetestypen besser differenziert werden können.

Es gibt andere Formen einer Diabeteserkrankung im Kindesalter, wie das sehr seltene DIDMOAD-Syndrom (**d**iabetes **i**nsipidus, **d**iabetes **m**ellitus, **o**ptic **a**trophy, **d**eafness) und die

Erkrankung namens MODY (**m**aturity-**o**nset **d**iabetes of the **y**oung) [Galler 2004]. Während dieser Studie sind bei der Durcharbeitung der Akten Zwillinge mit einem DIDMOAD-Syndrom erkannt worden, so dass bei der Seltenheit der Erkrankung überhaupt nur von sehr wenigen weiteren Einzelfällen ausgegangen werden kann.

Insgesamt kann daher von einer hohen Validität der Datenerfassung ausgegangen werden.

VIII.3. Höhe der Inzidenzschätzung

In dieser Studie liegt die Inzidenzschätzung für eine Typ1-Diabetes Erkrankung bei Kindern unter 15 Jahren im Zeitraum von 1987-1992 bei 11,22 pro 100.000 Personenjahre (95%-KI 9,88 - 12,70), korrigiert für Erfassungsvollständigkeit bei 13,37 (95%-KI: 11,90 - 14,98). Im Vergleich liegt die Neuerkrankungsrate damit deutlich über der auf der Grundlage des Diabetesregisters geschätzten Rate in der ehemaligen DDR für den Zeitraum 1985-89 [Michaelis et al., 1993] von 7,4 pro 100.000 Personenjahre (95%-KI: 6,1 - 8,0). Diese ostdeutsche Studie ist zwar nicht anhand einer sekundären unabhängigen Datenquelle validiert, doch wird die Erfassungsgenauigkeit dieses Registers mit 98% angegeben [Michaelis et al., 1993]. Diese hohe Vollständigkeit der Erfassung wird daraus abgeleitet, dass in der ehemaligen DDR nicht nur das Insulin selbst, sondern auch gewisse finanzielle Vergünstigungen ausschließlich durch die dortigen Diabetesambulanzen verwaltet wurden. Nur geringfügig niedriger als in dieser Studie liegt dagegen die Inzidenzschätzung einer ebenfalls retrospektiven Studie aus Baden-Württemberg für den Zeitraum von Januar 1987 bis Juni 1993, also für etwa den gleichen Zeitraum wie diese Studie. In dem untersuchten Studienzeitraum der baden-württembergischen Studie wird eine Inzidenz von 10,6 pro 100.000 Personenjahre geschätzt [Neu et al., 1995], hierbei wird eine Erfassungsgenauigkeit von 95,9% angegeben.

Im internationalen Vergleich liegen die deutschen Inzidenzen im mittleren Bereich. Eine Studie aus Sardinien, die den Zeitraum von 1989 bis 1994 untersucht, zeigt eine wesentlich höhere Inzidenz von 33,24 pro 100.000 Personenjahre (95%-KI: 30,60 - 35,88) [Songini et al., 1998]. Hierbei sollte allerdings in Betracht gezogen werden, dass Sardinien in Europa gemeinsam mit den skandinavischen Ländern an der Spitze der Inzidenzschätzungen liegt [Dahlquist et al., 1985, Levy-Marchal et al., 1990, Mazzella et al., 1994, Sebastiani et al., 1996]. Eine Untersuchung auf der karibischen Insel Puerto Rico ergibt in dem Zeitraum von 1985-1994 mit 18,0 pro 100.000 Personenjahre (95%-KI: 17,6 - 18,3) auch eine höhere Inzidenz als die deutschen Studien. Niedrigere Inzidenzschätzungen eines Typ1-Diabetes sind in einigen Landesteilen Italiens [Cherubini et al., 1994, Sebastini et al., 1996], in Polen

[Wysocki et al., 1992] sowie in Spanien [Goday et al., 1992] und vor allem aber in den baltischen Staaten [Tuomilehto et al., 1992] festgestellt worden.

Vergleicht man die Inzidenzschätzung von 13,37 pro 100.000 Personenjahre dieser Studie mit den Schätzungen von 3,2 - 40,2 pro 100.000 Personenjahre der EURODIAB ACE-Studie für den Zeitraum 1989-1994, zeigt sich eine mittlere Inzidenz in der untersuchten Studienregion des Regierungsbezirkes Düsseldorf. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind zudem in die Analysen der EURODIAB ACE-Studie eingeflossen, der insgesamt 16362 Typ1-Diabetes-Neuerkrankungsfälle zugrunde liegen, bezogen auf eine Population von mehr als 28 Millionen Kindern [EURODIAB ACE 2000, Green 2001]. Zieht man die Ergebnisse der DIAMOND-Studie aus den Jahren 1990-1994 [Karvonen 2000] heran, so kann man auch von einer hohen Inzidenzschätzung für diese vorliegende Studie sprechen. Karvonen teilt in seiner weltweiten Studie die Inzidenzen in fünf Klassen ein: sehr niedrig, niedrig, mittel, hoch und sehr hoch. Den hohen Bereich der Inzidenzschätzung legt er fest in einem Fenster zwischen 10 und 19,99 Fällen pro 100.000 Personenjahre, womit die Inzidenzschätzung von 13,37 pro 100.000 Personenjahre dieser Studie in die Klasse der Länder mit einer hohen Rate fallen würde.

VIII.3.a. Zeittrend der Inzidenz

Die jahresspezifischen Inzidenzen im Untersuchungszeitraum unterscheiden sich signifikant, jedoch ist kein signifikant ansteigender Trend zu beobachten. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass der Studienzeitraum mit 6 Jahren noch relativ kurz ist, um einen zeitlichen Trend valide aufdecken zu können. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Risikopopulation in der untersuchten Studienregion doch relativ klein ist und daher von Jahr zu Jahr große Schwankungen in den Neuerkrankungsraten auftreten können, wie auch in Tabelle VII.3 zu sehen ist, so dass bei kurzer Studienperiode ein zeitlicher Trend noch nicht zu erkennen ist.

Bei einem Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit einer Inzidenz von 11,22 pro 100.000 Personenjahre (95%-KI: 9,88 - 12,70) und den Ergebnissen einer Untersuchung des Zeitraums von 1993 bis 1994 aus der gleichen Studienregion mit einer rohen Inzidenzschätzung von 14,0 pro 100.000 Personenjahre (95%-KI: 11,5 - 18,8) [Rosenbauer, Giani 1996] zeigt sich ein deutlicher Anstieg um 25 % der Inzidenz. Dieser Inzidenzunterschied ist wohl größtenteils auf die unterschiedlichen Erfassungsvollständigkeiten für die Zeiträume 1987-1992 (84%) und 1993-1994 (92%) zurückzuführen. Aber auch nach Korrektur für die Erfassungsvollständigkeit bleibt ein Inzidenzanstieg für die Jahre 87-92 von 13,37 (95%-KI:

11,90 - 14,98) und für die Jahre 93-94 von 15,3 (95%-KI: 12,6 - 18,3). Auch eine bundesweite Inzidenzuntersuchung zum Typ1-Diabetes bei unter 5Jährigen im Zeitraum von 1993 bis 1995 legt einen Anstieg der Inzidenz im Vergleich zu früheren Jahren in Deutschland dar. In dieser Untersuchung wird bundesweit eine Inzidenz von 8,10 pro 100.000 Personenjahre (95%-KI: 7,61 - 8,61) [Rosenbauer 1999] beobachtet. Im Osten Deutschlands lag die Inzidenz bei 9,4 pro 100.000 Personenjahre (95%-KI: 8,0 - 11,0) und in Baden-Württemberg bei 8,5 pro 100.000 Personenjahre (95%-KI: 7,2 - 9,9). Dagegen liegt die Inzidenz in der ehemaligen DDR im Jahr 1988 bei nur 2,7 pro 100.000 Personenjahre und in Baden-Württemberg im Zeitraum 1987-1993 bei 6,4 pro 100.000 Personenjahre [Michaelis 1993, Neu 1997, Rosenbauer 1999]. Zudem liegen die geschätzten Erfassungsvollständigkeiten des ehemaligen Diabetesregisters der DDR und der Studie in Baden-Württemberg mit 98% bzw. 96% deutlich höher als in der bundesweiten Studie der Jahre 1993-95 mit 85%, so dass von noch größeren Inzidenzunterschieden auszugehen ist. Der Inzidenzanstieg scheint dabei im Osten höher zu sein als in Baden-Württemberg [Dörner 2000].

Sowohl in den beiden Studien bei Kindern unter 15 Jahren im Regierungsbezirk Düsseldorf und in Baden-Württemberg als auch in der bundesweiten Studie bei Kindern unter 5 Jahren wird die Erfassung von Neuerkrankungen des Typ1-Diabetes bis zum Ende der 90er Jahre und darüber hinaus fortgeführt. Die vorliegenden längeren Zeitreihen belegen, dass in Deutschland die Diabetesinzidenz in den 90er Jahren kontinuierlich um etwa 3-4% pro Jahr angewachsen ist [Neu 2001, Rosenbauer 2002c, 2004]. Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten fanden dabei Eingang in die Trendanalyse der Typ1-Diabetesinzidenz in Nordrhein-Westfalen [Rosenbauer 2002c].

Ein Anstieg der Neuerkrankungsrate wird zudem auch in anderen europäischen und außereuropäischen Ländern festgestellt [Dahlquist 1985, Rewers 1987, Bingley, Gale 1989, Diabetes Epidemiology Research International Group 1990, Drykoningen 1992, Green 1992b]. Sowohl weltweit als auch europaweit ist die Inzidenz des Typ1-Diabetes in den letzten Jahrzehnten im Mittel um 3%-3,5% pro Jahr angestiegen [Onkamo 1999, EURODIAB ACE 2000, Green 2001]. Damit entspricht der Anstieg in Deutschland ganz dem internationalen Durchschnitt. Es ist aber festzuhalten, dass die Inzidenztrends in den einzelnen Ländern welt- wie europaweit erheblich differieren. Die Ursachen des weltweiten Inzidenzanstiegs sind bisher nicht geklärt. Allerdings lässt sich ein solch rasanter Anstieg in relative kurzer Zeit nur unzureichend durch Veränderungen in der Häufigkeit von Suszeptibilitätsgenen des Typ1-Diabetes erklären. Vielmehr stellen Veränderung von

Umweltfaktoren, die möglicherweise die Penetranz von Suszeptibilitätsgenen beeinflussen, eine plausible Erklärung dar [Onkamo 1999, EURODIAB ACE 2000, Green 2001]. In einer finnischen Studie wird sogar eine Abnahme von Hochrisikogenen bei Typ1-Diabetikern in den letzten Jahrzehnten beobachtet. Die Autoren vermuten, dass der Einfluss von Umweltfaktoren zugenommen hat und dieser insbesondere die Entstehung eines Typ1-Diabetes bei Personen mit geringerem genetischem Risiko begünstigt [Hermann 2003].

VIII.3.b. Geschlechtsspezifische Inzidenz

In vielen europäischen Ländern sind die Inzidenzraten für das männliche Geschlecht gegenüber dem weiblichen Geschlecht erhöht [Diabetes Epidemiology Research International Group 1988, Green et al. for the EURODIAB ACE Study Group 1992a, Songini 1994]. Dieses trifft vorwiegend auf die 0-14-jährigen Kinder und Jugendlichen zu.

Auch in der vorliegenden Studie werden für Jungen eine etwas höhere Inzidenzrate festgestellt; eine signifikante Erhöhung liegt jedoch nicht vor ($p=0,656$).

Der Geschlechtseinfluss zeigt eine gewisse Altersabhängigkeit, wobei das Überwiegen des männlichen Geschlechts mit dem Alter zunimmt [Wadsworth et al., 1995, Rosenbauer, Giani 1998b]. Diese zunehmende Erkrankungshäufigkeit mit zunehmendem Alter bei Jungen wird exogenen Faktoren zugeschrieben [Joner 1991, Nyström 1992]. Man vermutet, dass in der jüngsten Altersgruppe die Kinder den exogenen Einflüssen noch nicht lange genug ausgesetzt sind, um eine deutliche Geschlechtspräferenz zu bewirken. Eine genetische geschlechtsspezifische Disposition kann zum heutigen Zeitpunkt ausgeschlossen werden, da die bekannten genetischen Risikofaktoren autosomal vererbt werden [Kumar et al., 1993]. Eine Studie aus Großbritannien zeigt aber, dass diese genetischen Risikofaktoren bei den bis 5-jährigen Kindern einen wichtigen Aspekt spielen könnten [Shield et al., 1995]. Weitere Analysen sprechen dafür, dass in Regionen mit hohem Risiko einer Typ1-Diabetes-Erkrankung die Dominanz des männlichen Geschlechts überwiegt und in Gebieten mit niedriger Inzidenz eher Mädchen das höhere Risiko einer Erkrankung tragen [Green et al., 1992a, Tuomiletho et al., 1992]. In der weltweiten DIAMOND Studie können deutlich erhöhte Inzidenzraten regional nur für Jungen festgestellt werden. Allerdings bei über 50 untersuchten Regionen weltweit ist dies nur in drei Regionen (Sardinien, Oxford, Bogota) nachweisbar. Die italienische Insel ist bekannt für ihre äußerst hohe Neuerkrankungsrate von 36,8 Fällen pro 100.000 Personenjahre. Hier liegt das Risiko für Jungen an einem Typ1-Diabetes zu erkranken um das 1,5-fache höher als das für Mädchen [Karvonen 2000, Casu 2004].

Gründe für die unterschiedlichen Geschlechtsverteilungen der Altersgruppen und der verschiedenen Regionen sind nicht bekannt. Berücksichtigt werden sollte jedoch auch die Frage, ob nicht nur bei grossen Fallzahlen, also vornehmlich in Regionen mit großer Population und mit hoher Diabetesinzidenz und bei älteren Kindern ein signifikanter Geschlechtseffekt aufgedeckt werden kann.

VIII.3.c. Altersspezifische Erkrankungshäufigkeit

Die Altersabhängigkeit der Typ1-Diabetes-Inzidenz ist in vielen internationalen Studien beschrieben worden. Die überwiegende Anzahl der Untersuchungen zeigt einen kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz in den drei Altersgruppen 0-4, 5-9 und 10-14 Jahren [Christau 1977, Dahlquist 1985, Levy-Marchal 1990, Metcalfe 1991, Scott 1992, Ruward 1994, Neu 1997, EURODIAB ACE 2000, Karvonen 2000, Green 2001]. Detaillierte altersspezifische Untersuchungen zeigen einen relativen Inzidenzpeak im Alter von 3-5 Jahren und ein Maximum im präpubertären Alter [Dahlquist 1985, Rewers 1987, Joner 1989, Metcalfe 1991, Goday 1992, Helgason 1992, Tuomiletho 1992, Mazella 1994, Padaiga 1997]. Dabei tritt der präpubertäre Inzidenzpeak bei Mädchen etwa ein bis zwei Jahre früher als bei Jungen auf.

Auch in der vorliegenden Studie steigt die Inzidenz in den Altersgruppen 0-4, 5-9 und 10-14 Jahren an, wobei die höchste Inzidenzrate in der Altersgruppe der 10-14jährigen Kinder und Jugendlichen beobachtet wird. Übereinstimmend mit anderen internationalen Studien findet sich auch im Kindergartenalter bei den 3-5jährigen Kindern sowie präpubertär ein Inzidenzpeak, der bei den Mädchen entsprechend der internationalen Studienlage um ca. 1 Jahr früher auftritt. Gerade der lokale Gipfel im Alter von 4 Jahren bzw. bei den 3-5 Jährigen ist auch in anderen Studien gezeigt worden [Jefferson 1985, Staines 1993, Rosenbauer 1998b]. Hierbei sei auch die Arbeit von Neu und Mitarbeitern aus dem Jahre 1995 hervorgehoben. Diese Studie aus den Studienjahren 1987-1993 in Baden-Württemberg kann ebenfalls für dortige Regionen einen Inzidenzgipfel bei 3-4jährigen Kindern verzeichnen. Die Inzidenzstudie aus der ehemaligen DDR von Michaelis et al. [1991, 1993] zeigt dagegen einen kontinuierlichen Anstieg der Neuerkrankungsrate mit zunehmendem Alter mit einem Inzidenzgipfel in der Pubertät. Aufgrund der unterschiedlichen sozialen Umstände in der ehemaligen DDR einerseits und den westdeutschen Regionen Großraum Düsseldorf und Baden-Württemberg andererseits ist gegebenenfalls ein Einfluss dieser verschiedenen Lebensverhältnisse auf die Erstmanifestation eines Typ1-Diabetes möglich. Einen Zusammenhang zwischen Erstmanifestation und Beginn des Kindergartenalters wurde in

anderen Studien bereits diskutiert. Dabei wird auf die möglicherweise erhöhten Virusinfekte mit Beginn des Kindergartenalters hingewiesen. Diese Hypothese steht zwar in Einklang mit den Beobachtungen aus den Studien im Regierungsbezirk Düsseldorf und in Baden-Württemberg (Inzidenzgipfel im Alter von 3-4 Jahren), nicht jedoch mit Ergebnissen aus der ehemaligen DDR, die keinen Neuerkrankungsgipfel im Alter zu Beginn der Kinderkrippenzeit aufzeigt. Der weitere Inzidenzgipfel zwischen dem 8. und 10. Lebensjahr in dieser Studie deckt sich nicht ganz mit den Ergebnissen anderer Studien. In Baden-Württemberg wird ein Inzidenzgipfel im Alter von 9-12 Jahren gefunden [Neu 1997]. Auch andere europäische Untersuchungen belegen höhere Neuerkrankungsraten zu Beginn des Pubertätsalters [Michaelis 1993, Pundziute-Lycka 2002]. Einige Studien beschreiben aber auch einen kontinuierlichen Inzidenzanstieg mit dem Alter [Joner 1989, Metcalfe 1991, Tuomilehto 1992, Mazalla 1994]. Die Abweichungen der Ergebnisse dieser Studie von den Beobachtungen anderer Untersuchungen sind möglicherweise durch die kleine Beobachtungsregion und die kurze Beobachtungszeit bedingt. Der Typ1-Diabetes ist immer noch eine sehr seltene Erkrankung und so könnte es möglicherweise sein, dass die Anzahl der erfassten Neumanifestationen kein eindeutiges Ergebnis zulassen. In dieser retrospektiven Studie wurden nur Kinderkliniken einbezogen, nicht jedoch die Medizinischen Kliniken der in der Studienregion ansässigen Krankenhäuser. Es könnte sein, dass mit zunehmendem Alter Jugendliche nicht mehr in Kinderkliniken betreut wurden, sondern schon in den Medizinischen Abteilungen, was zum Teil die geringere Inzidenz im pubertären Alter in dieser Studie erklären könnte.

VIII.3.d. Saisonale Inzidenzverteilung

In vielen Studien werden in den Herbst- und Wintermonaten höhere Diabetesinzidenzen beobachtet [Dahlquist et al., 1985, Helgason 1992, Schober 1992, Karvonen et al., 1993, 1996]. Diese saisonale Variation zeigt sich aber vorwiegend in den Altersgruppen der 5-9Jährigen und der 10-14Jährigen. In der Altersgruppe der 0-4Jährigen treten nur geringe Schwankungen auf, was sich dadurch erklären würde, dass in dieser Altersgruppe von einer weit höheren genetischen Prädisposition auszugehen ist [Dahlquist et al., 1985, Nyström 1990, Levy-Marchal et al., 1995, Shield et al., 1995, Neu et al., 1997], so dass sich exogene Expositionen wie jahreszeitliche Einflüsse nur in geringerem Maße auswirken. Dies würde den Ergebnissen einer bundesweiten deutschen Studie entsprechen, welche die Inzidenzraten der jüngsten Altersgruppe, 0-5jährigen Kinder, untersuchte. In dieser Studie zeigen sich allerdings ebenfalls die höchsten Inzidenzen in den Sommermonaten Juli und August

[Rosenbauer 1999]. Der sommerliche Inzidenzanstieg könnte laut dieser Studie mit dem Vorkommen verschiedener Haplotypen bei Patienten mit insulinabhängigen Diabetes mellitus erklärt werden; denn Ludvigsson und Mitarbeiter hatten 1986 herausgefunden, dass DR4-positive Diabetiker ein Erstmanifestationsmaximum im Sommer haben, im Gegensatz zu den DR3-positiven Diabetikern.

Auf der Basis des großen Datensatzes der EURODIAB ACE-Studie wird aber jüngst auch für die 0-4-Jährigen eine signifikante Saisonalität mit höheren Raten in den Herbst- und Wintermonaten nachgewiesen, wenn auch mit deutlich niedrigerer Amplitude als in den beiden anderen Altersgruppen [Green 2000]. Abweichende Ergebnisse mit teils auch höheren Inzidenzen im Sommer werden nur selten beschrieben [Tull 1991, Scott 1992, Gardner 1997]. Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für die erhöhte Anzahl an Erstmanifestationen in den Herbst- und Wintermonaten: Es werden zum einen die vermehrten viralen Infektionen in den kalten Wintermonaten als Auslöser einer Diabetesmanifestation vermutet [Dahlquist 1985, Staines 1993]. Zudem könnten die verminderte physische Aktivität und auch der jahreszeitliche Rhythmus des Blutglucosespiegel, mit höheren Werten in der kalten Jahreszeit, den gesteigerten Insulinbedarf in diesen Monaten begründen [Christau 1977, Suarez 1982]. Sogar eine durch die Sommerferien verzögerte Diagnose wird diskutiert [Dahlquist 1985]. Als ein weiterer Grund für den im Schulalter signifikanter werdenden Inzidenzanstieg in den Herbst- und Wintermonaten wird die zunehmende psychische Belastung durch den (wieder) beginnenden Schulbetrieb nach den Sommerferien angenommen [Siematycki 1986], dies müsste man dann aber auch in Beziehung zum Zeugnis-Stress vor den Schulferien setzen. Im Juni ist jedoch die Inzidenzrate deutlich geringer. Alle diese Faktoren könnten ein sensibles Immunsystem stören und zum Ausbruch der Krankheit führen.

Bei der Suche nach Ursachen sollte jedoch grundsätzlich beachtet werden, dass die Zerstörung der Inselzellen einen längerfristigen Prozess darstellt und daher eine jahreszeitliche Häufung sich nur auf den „letzten Schritt“ zu einer Manifestation beziehen kann.

In der vorliegenden Studie zeigen sich allerdings von vielen internationalen Studien abweichende Ergebnisse. Die höchste Inzidenzrate wird im Sommer gefunden, eine etwas niedrigere in den Herbstmonaten. Besonders auffallend ist die sehr hohe Inzidenz des Monats August. Bei einer US-Amerikanischen Untersuchung der karibischen Jungfraueninseln ergibt sich ebenfalls eine erhöhte Inzidenz während der Sommermonate Juni und August, aufgrund der kleinen Fallzahl sind die Inzidenzunterschiede aber nicht signifikant [Tull 1991]. Ferner sind dort die jahreszeitlichen Temperaturunterschiede äußerst gering. Eine hohe Inzidenz im

Sommer könnte, wie oben schon erwähnt, möglicherweise auf genetische Ursachen zurückzuführen sein, da in Studien ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von HLA-DR3- bzw. HLA-DR4-Haplotypen und dem jahreszeitlichen Auftreten beobachtet worden ist. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre eine erhöhte UV-Einstrahlung in den Sommermonaten, die bei prädisponierten oder prädiabetischen Personen möglicherweise das Immunsystem beeinflusst und die Diabetesmanifestation beschleunigt mit der Folge einer erhöhten Erkrankungshäufigkeit im Sommer [Ziegler 1990, Füchtenbusch 1995].

Bei der geschlechts- und altersspezifischen Analyse der Saisonalität zeigt sich ein teils differentes Bild. Bei diesen Ergebnissen sind allerdings wiederum die geringen Fallzahlen der Studie zu berücksichtigen. Signifikante Inzidenzunterschiede können nur für Mädchen mit hohen Raten in Sommer und Herbst nachgewiesen werden, bei den Jungen dagegen sind die niedrigen Raten im Frühjahr, bei nachweislich höheren Inzidenzraten in den verbleibenden Jahreszeiten.

Untersucht man zusätzlich die drei Altersgruppen bezüglich der saisonalen Inzidenzhäufigkeit, so fällt eine durch alle Altersgruppen gehende niedrigste Inzidenz im Frühjahr auf. Der Zeitpunkt der maximalen Rate unterscheidet sich jedoch. In der jüngsten Altersgruppe entsprechen die Ergebnisse den bekannten internationalen Studien mit der höchsten Inzidenzschätzung in der kalten Jahreszeit. Die 5-9jährigen Kinder dagegen besitzen in dieser Studie das größte Risiko im Sommer an einem Typ1-Diabetes zu erkranken. Die Altersgruppe der 10-14Jährigen besitzt in den Sommer- und Herbstmonaten die höchste Inzidenzrate. Keine dieser saisonalen Inzidenzraten ist jedoch in einer der Altersgruppen signifikant. Dieses wird am ehesten wieder aufgrund der geringen Fallzahlen zu erklären sein. Den internationalen Ergebnissen entsprechen aber wieder die unterschiedlich starken saisonalen Schwankungen der drei Altersgruppen. Hier ist die stärkste Schwankung bei den 10-14Jährigen und geringste Variabilität bei den 0-4Jährigen nachzuweisen.

VIII.3.e. Regionale Inzidenzschätzung

Die in dieser Studie vorliegenden Ergebnisse, basierend auf den beobachteten Neuerkrankungen, zeigen geographische Variationen der Diabetesinzidenz in der Studienregion des Regierungsbezirkes Düsseldorf auf. In den untersuchten sieben Städten und Landkreisen werden allerdings auch unterschiedliche Erfassungsvollständigkeiten erzielt, auf die zumindest ein Teil der regionalen Inzidenzunterschiede zurückzuführen ist. Aber auch nach der Korrektur für die Erfassungsvollständigkeit bleiben signifikante Unterschiede zwischen den regionalen Inzidenzraten bestehen. Über Gründe der geographischen Variation

kann nur spekuliert werden. Internationale Studien zeigen Zusammenhänge der Inzidenz mit regionalen demographischen Parametern auf, z.B. eine inverse Assoziation mit der Populationsdichte als Surrogat für Infektionen, was die „hygiene hypothesis“ unterstützen würde [Bloom 1989, Soltesz 1994, Patterson 1996, McKinney 2000], oder sozialen Parameter wie Einkommen und Schulbildung der Eltern [Siematycki, 1988, Patterson 1994, Lipton 1999]. Aber gerade die Studienlage zu den sozialen Parametern ist uneinheitlich. Es liegen sowohl Ergebnisse vor, die den Schluss zu lassen würden, dass eher die Zugehörigkeit zu einer sozial besser gestellten Familie das Erkrankungsrisiko erhöhen könnte, als auch Studien, die eine Inzidenzhäufung in sozial deutlich schlechter gestellten Regionen zeigen [Christau 1977, Crow 1991]. Ferner werden Zusammenhänge mit anderen exogenen Expositionen wie z.B. Nitrat im Trinkwasser diskutiert [Dahlquist 1990, 1991a, 1991b, 1998, Kostraba 1992b, Virtanen 1993a, Parslow 1997, McKinney 2000, Zhao 2001, Akerblom 2002, Soltész 2003]. Entsprechende sozioökonomische und ökologische Analysen konnten im Rahmen dieser Arbeit allerdings nicht durchgeführt werden.

VIII.3.f. Kartographische Darstellung der geographischen Inzidenzunterschiede

Die kartographische Darstellung der räumlichen Verteilung der Typ1-Diabetes-Inzidenzraten bei 0-14Jährigen basiert auf der CIF bzw. alters- und geschlechtsstandardisierten Inzidenzen. Diese eignet sich besonders für ein „incidence mapping“, da sie in Kombination mit einer geeigneten Farbkodierungen sehr schnell und einfach die relative Abweichung von der durchschnittlichen Inzidenzrate der Studienregion aufzeigt. So ist die visuelle Abgrenzung von Hoch- und Niedrig-Risiko-Gebieten möglich. Diese Form der Darstellung, zur Darstellung der Krebsmortalität im Krebsatlas Nordrhein-Westfalen schon früher angewandt [Pesch 1994], wurde für die Diabetesinzidenz erstmals für die Erstellung eines Diabetesatlas im Rahmen einer Masterarbeit und eines DFG-Projektes verwendet [Fabian-Marx 1996, Rosenbauer 1998a, DFG-Bericht]. Smans und Estève [1992] empfehlen ebenso wie der „Krebsatlas Nordrhein-Westfalen“ eine Einfärbung der einzelnen Gebiete der Karte nach dem rot-gelb-grünen Farbbereich. Diese ist im Gegensatz zur Schwarz-Weiß-Abbildung besonders geeignet, wenn sich Hoch- und Niedrig-Risiko-Regionen von Gebieten mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko abheben sollen. Das konkrete Schema der Farbkodierung der CIF im HSB-Modell (Abb.VI.6.1) entspricht in der vorliegenden kartographischen Darstellung der für den Diabetesatlas entwickelten Methode [Fabian-Marx 1996, Rosenbauer 1998a, DFG-Bericht]. Durch die kontinuierliche Farbkodierung wird eine sehr feine farbliche Abstufung der Ratenverhältnisse erreicht. Zudem ist durch die

Einordnung der CIF-Werte auf einer kontinuierlichen stufenlosen Skala von Rot nach Grün der Informationsverlust sehr gering im Vergleich zu einer Quintilsdarstellung. Ferner können die geschlechtsspezifischen Karten der regionalen Inzidenzen auch hinsichtlich der Risikoabweichung vom Mittel der Studienergebnisse miteinander verglichen werden.

Bei der visuellen Auswertung der farbigen Karten sollte allerdings beachtet werden, dass aufgrund der geringen Fallzahlen in der relativ kleinen Studienregion die erkennbaren Farbmuster (=Inzidenzmuster) auf Zufallseffekten basieren können. Es bleibt jedoch der Vorteil der schnelleren Erkennbarkeit möglicher mikroregionaler exogener Faktoren, zumal die so entstandenen Hypothesen leicht anhand der verfügbaren weiteren Daten (absolute Fallzahlen, standardisierte Inzidenzraten, CIFs oder SIRs) überprüft werden können.

VIII.3.g. Ergebnisse der multivariaten Poisson-Regressionsanalysen

Einflussgrößen der Diabetesinzidenz sind möglicherweise assoziiert, so dass univariat beobachtete signifikante Zusammenhänge möglicherweise durch ein „Confounding“ bedingt sind [Breslow, Day 1987]. Daher wird der Einfluss der untersuchten Faktoren auf die Diabetesinzidenz in multivariaten Poisson-Modellen untersucht, so dass geschätzte Effekte der einzelnen Einflussgrößen jeweils bezüglich der anderen adjustiert sind.

Auch multivariat adjustiert erweisen sich die Einflussgrößen Region ($p < 0,001$) und Alter ($p = 0,010$) als signifikant, nur tendenzielle Effekte haben dagegen die Faktoren Jahreszeit ($p = 0,055$) und Kalenderjahr ($p = 0,085$). Keinerlei Einfluss besteht bei dem Parameter Geschlecht ($p = 0,662$). Die multivariat adjustierten relativen Risiken entsprechen im wesentlichen den univariat geschätzten Risiken, daher wird von unabhängigen Einflüssen der einzelnen Faktoren auf die Diabetesinzidenz ausgegangen. Zur Stabilitätsanalyse werden verschiedene multivariate Modelle untersucht. Da die Zellbesetzungen im Modell mit allen untersuchten Faktoren (Kalenderjahr, Alter, Geschlecht, Jahreszeit, Region) sehr gering ist (mehr als dreiviertel aller Zellen nicht besetzt), werden zusätzlich zwei Modelle mit jeweils vier Einflussgrößen (Modell 1: „Region, Alter, Jahr, Geschlecht“; Modell 2: „Region, Alter, Jahreszeit, Geschlecht“) angepasst. In allen untersuchten Modellen zeigen sich nahezu identische Schätzungen, was auf stabile, valide Ergebnisse hindeutet.

VIII.4. Schlussfolgerung

Die international geforderte Erfassungsvollständigkeit von mehr als 90% ist in dieser Studie nicht ganz erreicht worden. Betrachtet man jedoch die Schwierigkeiten der Datenerhebung dieser retrospektiven Studie, so ist die erlangte Erfassungsvollständigkeit von 84% aus beiden Datenquellen ein zufrieden stellender Wert.

Die beobachtete Inzidenzrate bei Kindern und Jugendlichen bis 14 Jahre liegt mit 11,12 pro 100.000 Personenjahre, erfassungskorrigiert bei 13,37 pro 100.000 Personenjahre, international im oberen Bereich [EURODIAB ACE Study Group 2000, Karvonen 2000,]. Der Vergleich mit Inzidenzschätzungen der anderen beiden deutschen Studien aus einem vergleichbaren Studienzeitraum [Michaelis 1993, Neu 1997] zeigt, dass in dieser Studie eine deutlich höhere Inzidenz vorliegt als auf dem Gebiet der damaligen DDR im Zeitraum 1985-1989 [Michaelis 1993]. Nicht ganz so deutlich ist der Inzidenzunterschied bezogen auf den Südwesten Deutschlands. Hier liegt die Erkrankungshäufigkeit mit 10,6 pro 100.000 Personenjahre nur geringfügig niedriger [Neu 1997]. Beim Vergleich der regionalen Inzidenzraten müssen die unterschiedlichen Erhebungsmethoden und die unterschiedlichen Erfassungsvollständigkeiten der drei Studien sicherlich bedacht werden, eine ausreichende Erklärung für die doch deutlichen Inzidenzunterschiede liefern sie jedoch nicht. Schätzungen großräumigerer oder gar nationaler Inzidenzen auf der Grundlage der hier gefundenen Ergebnisse sind wegen der allgemein beobachteten regionalen Inzidenzunterschiede [Rosenbauer 1998a, 1998b] nur eingeschränkt möglich. Jedenfalls zeigen die Ergebnisse aber, dass die Diabetesinzidenz im untersuchten Zeitraum im Westen Deutschlands offensichtlich höher liegt, als dies anhand der Daten des DDR- Diabetesregisters zu erwarten war.

Bereits viele internationale Studien weisen Inzidenzunterschiede innerhalb einzelner Länder nach [Dahlquist 1985, Joner 1989, 2004, Metcalfe 1991, Schober 1992, McKinney 1996, Cherubini 1997, Karvonen 1997, EURODIAB ACE Study Group 2000, Green 2001, Rytkonen 2001]. Die deutlich niedrigere Rate in Ostdeutschland kann aber auch an den doch sehr differenten Lebensbedingungen und den daraus resultierenden unterschiedlichen exogenen Faktoren liegen. Der überdurchschnittliche Inzidenzanstieg in den fünf neuen Bundesländern nach 1990 würde dies bestätigen [Dörner 2000].

Die seit 1993 prospektiv erfassten Daten aus dem aktiven Surveillancesystem ESPED weisen, verglichen mit den länger zurückliegenden Daten dieser Studie, bereits eine erhöhte Inzidenz für den Regierungsbezirk Düsseldorf auf. Vom sechsjährigen Beobachtungszeitraum dieser Untersuchung mit einer Inzidenz von 11,22 pro 100.000 Personenjahre lässt sich ein Inzidenzanstieg auf 14,4 pro 100.000 Personenjahre in den Jahren 1993-1994 nachweisen

[Rosenbauer 1998b]. Unter Einbeziehung der Daten des Studienzeitraums 1987-1992 ist ferner eine bessere Aussage zum längerfristigen Inzidenztrend möglich. Die Daten wurden in die Trendanalyse der Neuerkrankungsrate des Typ1-Diabetes in Nordrhein-Westfalen eingearbeitet. In dem Zeitraum von 1987-2000 kann für die Region NRW ein Inzidenzanstieg von 3,5% pro Jahr ermittelt werden [Rosenbauer 2002c].

Betrachtet man den Studienzeitraum von 1987-1992 gesondert, so ist zwar ein leichter zeitlicher Trend der Typ 1-Inzidenz zu verzeichnen, eine signifikante Inzidenzsteigerung ist jedoch nicht nachweisbar ($p=0,156$). Die kurze Erhebungsdauer und die geringen Fallzahlen könnten hierfür ursächlich sein.

Die bereits oft nachgewiesene geringfügig höhere Neuerkrankungsrate für Jungen gegenüber Mädchen entspricht auch den Ergebnissen dieser Studie. Das relative Risiko an einem Typ1-Diabetes zu erkranken beträgt für die Jungen verglichen mit Mädchen 1,06 (95%-KI: 0,83 – 1,36).

Eine weitere Kernaussage dieser Studie bezieht sich auf die altersspezifische Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen. Diese wird in zwei verschiedenen Kategorien untersucht, zum einen in den drei Altersgruppen 0-4, 5-9 und 10-14 Jahre und zum anderen in Einjahresklassen (0, 1, 2, 3, ..., 14 Jahre). Ebenfalls entsprechend den meisten internationalen Studienergebnissen [Green EURODIAB ACE 1992a; Tuomilehto 1992; Michaelis 1993] kann in den drei Altersgruppen nachgewiesen werden, dass mit zunehmendem Alter das Risiko, an einem Typ1-Diabetes zu erkranken, signifikant steigt. Die Differenzierung nach einzelnen Lebensjahren ergibt das höchste Risiko, an einem Typ1-Diabetes zu erkranken, ab einem Alter von 8 Jahren.

Auch bei getrennter Betrachtung der Geschlechter sind die höchsten Inzidenzraten jeweils in der Altersgruppe der 10-14-Jährigen nachweisbar. Die signifikanten altersspezifischen Inzidenzraten in der untersuchten Region sprechen also auch am ehesten für einen Einfluss exogener Faktoren.

Der Einfluss von „Umweltfaktoren“ wird auch gestützt, wenn man die unterschiedlichen Inzidenzraten der untersuchten sieben Kreise der Studienregion betrachtet. Die regionale Verteilung der Typ1-Diabetesfälle zeigt signifikante räumliche Variationen ($p<0,001$). Die niedrigste Neuerkrankungsrate mit 6,12 pro 100.000 Personenjahre war in Duisburg zu verzeichnen, die höchste mit 14,80 Fällen pro 100.000 Personenjahre in Düsseldorf. Eine getrennte Betrachtung der Geschlechter zeigt bei jetzt tendenziellen Unterschieden der Mädchen weiterhin eine signifikante unterschiedliche regionale Inzidenzrate der Jungen.

Auch in der multivariaten Auswertung der fünf untersuchten Einflussgrößen (Region, Alter, Jahreszeit, Jahr, Geschlecht) haben die Faktoren Region und Alter einen signifikanten Einfluss auf die Neuerkrankungsrate.

Um mögliche exogene Faktoren zu demaskieren, werden ebenfalls die saisonalen Neuerkrankungsraten untersucht. Im Gegensatz zu den üblicherweise aufgezeigten Inzidenzsteigerungen in den kalten Herbst- und Wintermonaten kann in dieser Studie die höchste Inzidenz im Monat August festgestellt werden. Insgesamt liegt die höchste Inzidenz mit 13,42 pro 100.000 Personenjahre in den Sommermonaten (Juni-August). Ein Grund für die Abweichungen von den üblicherweise nachgewiesenen Inzidenzsteigerungen in Herbst und Winter ist möglicherweise wiederum die geringe Fallzahl. Die Meinung, dass mit zunehmendem Alter exogene Faktoren eine wichtige Rolle in der Ausbildung eines Typ1-Diabetes haben, wird aber durch andere Ergebnisse der saisonalen Betrachtungsweise der Inzidenzen unterstützt. Die saisonalen Inzidenzunterschiede nehmen auch in dieser Studie mit dem Alter zu. In der ältesten Altersgruppe ist die größte saisonale Variation gefunden worden, in der Altersgruppe der 0-4Jährigen dagegen die geringsten saisonalen Schwankungen. Dieses würde für den zunehmenden Einfluss exogener Faktoren im Alter sprechen, und auch für die vermutete weit höhere genetische Prädisposition in der Altersgruppe der 0-4Jährigen.

Eine Besonderheit der Studie ist die kartographische Darstellung der regionalen Inzidenzen der untersuchten Studienregion. Die räumliche Verteilung der Typ1-Diabetes-Inzidenzraten bei 0-14jährigen Kindern basiert auf der CIF bzw. alters- und geschlechtsstandardisierten Inzidenzen. Diese ist besonders gut geeignet, wenn sich Hoch- und Niedrig-Risiko-Regionen von Gebieten mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko abheben sollen. Bei der visuellen Auswertung der Inzidenzraten sollten jedoch immer die geringen Fallzahlen und die kleine Studienregion bedacht werden, denn die Farbmusterinzidenzen könnten daher durch Zufallseffekte verzerrt sein.

Die angesprochene Problematik der geringen Fallzahlen und der kleinen Studienregion hat aber auch Vorteile bezüglich der Frage nach dem Einfluss exogener Faktoren, denn der Genpool dürfte sich in der Studienregion in einem Zeitraum von sechs Jahren kaum signifikant verändert haben. Daher deuten die Ergebnisse, in Übereinstimmung mit gleichartigen deutschen und europäischen Studien [Rosenbauer 2001], vielmehr auf Umwelteinflüsse hin.

Den genannten Vorteilen des relativ kleinen Erhebungsgebietes steht jedoch wieder der bereits angesprochene Nachteil gegenüber: Im Zusammenspiel mit der Seltenheit der Erkrankung können Trends und Unterschiede zu anderen Regionen durch zufällige Effekte

verzerrt sein und bei der Analyse „falsche Fährten“ legen. Unverzichtbar für stabilere räumliche Muster und damit für validere Ergebnisse sind daher Daten aus langfristigeren Untersuchungen. Dies ist mit der Einbeziehung der Inzidenzraten dieser Untersuchung in die Trendanalyse der Neuerkrankungsrate des Typ1-Diabetes in Nordrhein-Westfalen und der EURODIAB ACE-Studie bereits geschehen.

Schätzungen großräumigerer oder gar nationaler Inzidenzen auf der Grundlage der hier gefundenen Ergebnisse sind wegen der allgemein beobachteten regionalen Inzidenzunterschiede [Rosenbauer 1998a, 1998b] nur eingeschränkt möglich. Jedenfalls zeigen die Ergebnisse aber, dass die Diabetesinzidenz im Untersuchungszeitraum 1987-1992 im Westen Deutschlands höher liegt, als dies anhand der Daten des DDR-Diabetesregisters zu erwarten war.

IX. Literaturverzeichnis

Ahlbohm A, Norell S (1991) Einführung in die moderne Epidemiologie. MMV Medizin Verlag, München

Akerblom HK, Savilahti E, Saukkonen TT, et al. (1993) The case for elimination of cow's milk in early infancy in the prevention of type 1 diabetes: the Finnish experience. *Diabetes Metab Rev* 9: 269-278

Akerblom HK, Vaarala O, Hyöty H, Ilonen J, Knip M (2002) Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 115: 18-29

Alexander FE, Ricketts TJ, Williams J, Cartwright RA (1991) Methods for mapping and identifying small clusters of rare disease with application to geographical epidemiology. *Geographical Anal* 23: 158-173

American Academy of Pediatrics (1994): Work Group on Cow's milk protein and diabetes mellitus: Infant feeding habits and their possible relationship to the etiology of diabetes mellitus. *Pediatrics* 94: 752-754

Atkinson MA, McLaren NK (1994) The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 331:1428-1436

Atkinson MA, Eisenbarth GS (2001) Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 358(9277): 221-229. Review. Erratum in: *Lancet* 358 (9283): 766.

Banatvala JE, Bryant J, Schernthaner G, et al. (1985) Coxsackie B, mumps, rubella, and cytomegalovirus specific IgM responses in patients with juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Britain, Austria, and Australia. *Lancet* 1(8443): 1409-1412

Bingley PJ, Gale EA (1989) Rising incidence of IDDM in Europe. *Diabetes Care* 12: 289-295

Bingley PJ, Douek IF, Rogers CA, Gale EA (2000) Influence of maternal age at delivery and birth order on risk of type 1 diabetes in childhood: prospective population based family study. Bart's-Oxford Family Study Group. *BMJ* 321: 420-424

Bishop YMM, Fienberg SE, Holland PW (1974) Discrete multivariate analysis: theory and practice. MIT Press: 229-237

Blom L, Dahlquist G, Nyström L, Sandström A, Wall S (1989) The Swedish childhood diabetes study - social and perinatal determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia* 32: 7-13

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

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

Bodington MJ, McNally PG, Burden AC (1994) Cow's milk and type 1 childhood diabetes: no increase in risk. *Diabet Med* 11: 663-665

- Borch-Johnsen K, Joner G, Mandrup-Poulsen T, Christy M (1984) Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. A hypothesis. *Lancet* 2(8411): 1083-1086
- Breslow NE, Day NE (1987) *Statistical methods in cancer research, Volume II - The design and analysis of cohort studies*. International Agency for Research on Cancer, Oxford University Press
- Bruno G, Merletti F, De Salvia A, Lezo A, Arcari R, Pagano G (1997) Comparison of incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in children and young adults in the Province of Turin, Italy, 1984-91. Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. *Diabet Med* 14: 964-969
- Burden AC, Hearnshaw JR, Swift PG (1989) Childhood diabetes mellitus: an increasing incidence. *Diabet Med* 6: 334-336
- McCarty DJ, ES Tull, CS Moy, CK Kwoh and RE LaPorte (1993) *International Journal of Epidemiology*, Vol 22: 559-565
- Casu A, Pascutto C, Bernardinelli L, Songini M (2004) Type 1 diabetes among sardinian children is increasing: the Sardinian diabetes register for children aged 0-14 years (1989-1999). *Diabetes Care* 27(7): 1623-1629.
- Chapman DG (1952) Inverse multiple and sequential sample censuses. *Biometrics* 8: 286-306
- Cherubini V, Cantarini M, Ravaglia E, Bartolotta E (1994) Incidence of IDDM in the Marche Region, Italy. *Diabetes Care* 17: 432-435
- Cherubini V, Chiarelli F, Altobelli E, Verrotti A, Carle F (1997) Regional variability in the epidemiology of childhood diabetes in Italy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 10: 471-478
- Christau B, Kromann H, Andersen OO, et al. (1977) Incidence, seasonal and geographical patterns of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Denmark. *Diabetologia* 13: 281-284
- Clayton D, Bernardinelli L (1992) Bayesian methods for mapping disease risk. In: Elliot P, Cuzick J, English D, Stern, R. (eds.) *Geographical and environmental epidemiology - Methods for small area studies*. Oxford University Press: 205-220
- Coleman DL, Kuzava JE, Leiter EH (1990) Effect of diet on incidence of diabetes in nonobese diabetic mice. *Diabetes* 39: 432-436
- Crow YJ, Alberti KG, Parkin JM (1991) Insulin dependent diabetes in childhood and material deprivation in northern England, 1977-86. *BMJ* 303: 158-160
- Dahl-Jorgensen K, Joner G, Hanssen KF (1991) Relationship between cows' milk consumption and incidence of IDDM in childhood. *Diabetes Care* 14: 1081-1083
- Dahlquist G (1998) The aetiology of type 1 diabetes: an epidemiological perspective. *Acta Paediatr Suppl* 425: 5-10
- Dahlquist G, Blom L, Holmgren G, et al. (1985) The epidemiology of diabetes in Swedish children 0-14 years - a six-year prospective study. *Diabetologia* 28: 802-808

Dahlquist GG, Blom LG, Persson LA, Sandstrom AI, Wall SG (1990) Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ* 300: 1302-1306

Dahlquist G (1991a) Epidemiological studies of childhood insulin dependent diabetes. *Acta Paed Scand* 80: 583-589

Dahlquist G, Blom L, Lonnberg G (1991b) The Swedish Childhood Diabetes Study - a multivariate analysis of risk determinants for diabetes in different age groups. *Diabetologia* 34: 757-762

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

Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G (1999) Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care* 22: 1698-1702

Dahlquist G, Savilahti E, Landin-Olsson M (1992b) An increased level of antibodies to beta-lactoglobulin is a risk determinant for early-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus independent of islet cell antibodies and early introduction of cow's milk. *Diabetologia* 35: 980-984

Dahlquist G, Mustonen L (1994) Childhood onset diabetes - time trends and climatological factors. *Int J Epidemiol* 23: 1234-1241

Dahlquist G, Frisk G, Ivarsson SA, Svanberg L, Forsgren M, Diderholm H (1995) Indications that maternal coxsackie B virus infection during pregnancy is a risk factor for childhood-onset IDDM. *Diabetologia* 38: 1371-1373

Daneman D, Fishman L, Clarson C, Martin JM (1987) Dietary triggers of insulin-dependent diabetes in the BB rat. *Diabetes Res* 5: 93-97

Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST (1994) A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 371: 130-136

Diabetes Epidemiology Research International Group (1987) Preventing insulin dependent diabetes mellitus: the environmental challenge. *BMJ* 295: 479-481

Diabetes Epidemiology Research International Group (1988) Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 37: 1113-1119

Diabetes Epidemiology Research International Group (1990) Secular trends in incidence of childhood IDDM in 10 countries. *Diabetes* 39: 858-864

Dörner G, Plagemann A, Neu A, Rosenbauer J (2000): Gestational diabetes as possible risk factor for Type I childhood-onset diabetes in the offspring. *Neuroendocrinology Letters* 21: 355-359

Drykoningen CE, Mulder AL, Vaandrager GJ, LaPorte RE, Bruining GJ (1992) The incidence of male childhood type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is rising rapidly in The Netherlands. *Diabetologia* 35: 139-142

- Dyrberg T, Schwimmbeck PL, Oldstone MB (1988) Inhibition of diabetes in BB rats by virus infection. *J Clin Invest* 81: 928-931
- Eisenbarth GS (1986) Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 314: 1360-1368
- Elliott RB, Reddy SN, Bibby NJ, Kida K (1988) Dietary prevention of diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Diabetologia* 31: 62-64
- Elliot RB, Pilcher C, Edgar BW (1989) Geographic IDDM in Polynesia and Micronesia: the epidemiology of insulin-dependent diabetes in Polynesian children born and reared in Polynesia, compared with Polynesian children resident in Auckland, New Zealand. *Diabetes in the Young Bulletin (ISGD Proc)* 20: 16
- EURODIAB ACE Study Group (2000) Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 355(9207): 873-876. Erratum in: *Lancet* 356(9242): 1690.
- Fabian-Marx T (1996) Entwicklung eines Diabetesatlas am Beispiel der Manifestation bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland. Magisterarbeit, Studiengang Public Health, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: 46-47
- Fava D, Leslie RD, Pozzilli P (1994) Relationship between dairy product consumption and incidence of IDDM in childhood in Italy. *Diabetes Care* 17: 1488-1490
- Flood TM, Brink SJ, Gleason RE (1982) Increased incidence of type I diabetes in children of older mothers. *Diabetes Care* 5: 571-573
- Fort P, Lanes R, Dahlem S, et al. (1986) Breast feeding and insulin-dependent diabetes mellitus in children. *J Am Coll Nutr* 5: 439-441
- Füchtenbusch M, Irnstetter A, Jager G, Ziegler AG (2001) No evidence for an association of coxsackie virus infections during pregnancy and early childhood with development of islet autoantibodies in offspring of mothers or fathers with type 1 diabetes. *J Autoimmun.* 17(4): 333-340
- Füchtenbusch M, Ziegler AG (1995) Umweltfaktoren in der Pathogenese des Typ-I-Diabetes. *Diabetes und Stoffwechsel* 4: 454-462
- Gale E (2004) The changing phenotype of the human species (affluent variety). *Diabetologia* vol. 47: 1339-1342
- Galler A, Kapellen TM, Böttner A, Kiess W (2004) Epidemiology, treatment and prevention of type 2 diabetes in children and adolescents. *Dtsch Med Wochenschr.* 129(27): 1519-1523
- Gamble DR (1980) Relation of antecedent illness to development of diabetes in children. *Br Med J.* 281(6233): 99-101
- Gardner SG, Bingley PJ, Sawtell PA, Weeks S, Gale EA (1997) Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis. The Bart's-Oxford Study Group. *BMJ* 315: 713-717
- Gerstein HC (1994) Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 17: 13-19

- Glatthaar C, Whittall DE, Welborn TA (1988) Diabetes in Western Australian children: descriptive epidemiology. *Med J Aust* 148: 117-123
- Goday A, Castell C, Treserras R et al. (1992) Incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Catalonia, Spain. *Diabetologia* 35: 267-271
- Golding J, Haslum M (1987) Breast feeding and diabetes. *Med Sci Res* 15: 1135-1137
- Gorsuch AN, Spencer KM, Lister J, et al. (1981) Evidence for a long prediabetic period in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Lancet* 2: 1363
- Gray A, Fenn P, McGuire A (1995) The cost of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in England and Wales. *Diabet Med* 12: 1068-1076
- Green A, Gale EAM, Patterson CC for the EURODIAB ACE Study Group (1992a) Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE study. *Lancet* 339: 905-909
- Green A, Andersen PK, Svendsen JA, Mortensen K (1992b) Increasing incidence of early onset Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a study of Danish male birth cohorts. *Diabetologia* 35: 178-182
- Green A, Ilonen J, Reijonen H, Reunanen A, Knip M (2000) Geographical differences within Finland in the frequency of HLA-DQ genotypes associated with type 1 diabetes susceptibility. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Eur J Immunogenet.* 27(4): 225-230.
- Green A, Patterson CC on behalf of the EURODIAB TIGER Study Group (2001) Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe. *Diabetologia* 44 (Suppl 3): B3-B8
- Harada M, Kishimoto Y, Makino S (1990) Prevention of overt diabetes and insulinitis in NOD mice by a single BCG vaccination. *Diabetes Res Clin Pract* 8: 85-89
- Haverkos HW (1997) Could the aetiology of IDDM be multifactorial? *Diabetologia* 40: 1235-1240
- Haverkos HW, Battula N, Drotman DP (2003) Enteroviruses and type 1 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother.* 57(9): 379-385. Review
- Heijbel H, Chen RT, Dahlquist G (1997) Cumulative incidence of childhood-onset IDDM is unaffected by pertussis immunization. *Diabetes Care* 20: 173-175
- Helgason T, Ewen SWB, Ross IS, Stowers JM (1982) Diabetes produced in mice by smoked/cured mutton. *Lancet*: 1017-1022
- Helgason T, Danielsen R, Thorsson AV (1992) Incidence and prevalence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Icelandic children 1970-89. *Diabetologia* 35: 880-883
- Hermann R, Knip M, Veijola R, et al (2003): Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with Type 1 diabetes - indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia* 46: 420-425

Herold KC, Lenschow DJ, Rhee L, Patel B (1996) CD28/B7 regulation of Th1 and Th2 subsets in the development of autoimmune diabetes. *Immunity*. 5(3): 285-93. Erratum in: *Immunity* 6(2): following 215

Holl RW, Grabert M, Schweiggert F (2002a) A framework for diabetes documentation and quality management in Germany: 10 years of experience with DPV. *Comput Methods Programs Biomed*. 69(2):115-121.

Holl RW, Grabert M (2002b) The quality circle: how to improve the outcome of paediatric diabetes care. *Horm Res*. 57 Suppl 1: 105-109

Hürter P, Danne T, Lange K (2005): *Diabetes bei Kindern und Jugendlichen*. Springer Verlag, Heidelberg: 602

Hyöty H, Leinikki-P, Reunanen A et al, (1988) Mumps infections in the etiology of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 9: 111-116

Hyöty H, Hiltunen M, Reunanen A, et al. (1993) Decline of mumps antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetic children and a plateau in the rising incidence of type 1 diabetes after introduction of the mumps-measles-rubella vaccine in Finland. *Childhood Diabetes in Finland Study Group*. *Diabetologia* 36: 1303-1308

Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen M, Vahasalo P, Karjalainen J (1995) A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. *Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group*. *Diabetes* 44(6): 652-657

Hyöty H (2002) The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* 45(10): 1353-1361

Ilonen J, Sjoroos M, Knip M, Veijola R, Simell O, Akerblom HK (2002) Estimation of genetic risk for type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 115: 30-36

Jefferson IG, Smith MA, Baum JD (1985) Insulin dependent diabetes in under 5 year olds. *Arch Dis Child* 60: 1144-1148

Joner G, and Sovik O (1989) Increasing incidence of diabetes mellitus in Norwegian children 0-14 years of age 1973-1982. *Diabetologia* 32: 79-83

Joner G, Sovik O (1991) The incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus 15-29 years in Norway 1978 - 1982. *Diabetologia* 34: 271-274

Joner G, Stene LC, Sovik O; Norwegian Childhood Diabetes Study Group (2004) Nationwide, prospective registration of type 1 diabetes in children aged <15 years in Norway 1989-1998: no increase but significant regional variation in incidence. *Diabetes Care* 27: 1618-1622

Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, et al. (1992) Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 35: 1060-1067

Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, LaPorte R for the World Health Organization DIAMOND Project Group (1993) A review of the recent epidemiological data on the

worldwide incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36: 883-892

Karvonen M, Tuomilehto J, Virtala E, et al. (1996) Seasonality in the clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Am J Epidemiol* 143: 167-176

Karvonen M, Pitkaniemi M, Pitkaniemi J, Kohtamaki K, Tajima N, Tuomilehto J (1997) Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetes Metab Rev.* 13(4): 275-291

Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J (2000) Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 23(10): 1516-26

Karvonen M, Muntoni S, Tuomilehto J (2002) Seasonality of birth in patients with type 1 diabetes. *Lancet* 359(9313):1246; author reply 1247-1248

Keen H, Ekoe JM (1984) The geography of diabetes mellitus. *Br Med Bull.* 40(4):359-365.

Kelly HA, Byrne GC (1992) Incidence of IDDM in Western Australia in children aged 0-14 yr from 1985 to 1989. *Diabetes Care* 15: 515-517

McKinney PA, Law GR, Bodansky HJ, Staines A, Williams DR (1996) Geographical mapping of childhood diabetes in the northern English county of Yorkshire. *Diabet Med* 13: 734-740

McKinney PA, Okasha M, Parslow RC, Law GR (2000) Early social mixing and childhood Type 1 diabetes mellitus: a case-control study in Yorkshire, UK. *Diabet Med.* 17(3): 236-242

Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Tajima N (1994) Epidemiology of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract.* 24 (Suppl): 7-13

Kolb H, Kolb-Bachofen V, Roep BO (1995) Autoimmune versus inflammatory type I diabetes: a controversy? *Immunol. Today* 16(4): 170-172.

Knip M, Ilonen J, Mustonen A, Akerblom HK (1986) Evidence of an accelerated B-cell destruction in HLA-Dw3/Dw4 heterozygous children with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29(6): 347-351

Kostraba JN, Dorman JS, LaPorte RE et al. (1992a) Early infant diet and risk of IDDM in blacks and whites. A matched case-control study. *Diabetes Care* 15: 626-631

Kostraba JN, Gay EC, Rewers M, Hamman RF (1992b) Nitrate levels in community drinking waters and risk of IDDM. An ecological analysis. *Diabetes Care* 15: 1505-1508

Kostraba JN, Cruickshanks KJ, Lawler-Heavner J, et al. (1993) Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM. *Diabetes* 42: 288-295

Kotanko P (1997) Type I Diabetes and the "Milk Hypothesis". *Diabetes Care* 20: 233

- Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR (1987) Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med.* 317(22): 1390-1398
- Kumar D, Gemayel NS, Deapen D, et al. (1993) North american twins with IDDM - Genetic, etiological and clinical significance of disease concordance according to age, zygosity, and the interval after diagnosis in first twin. *Diabetes* 42: 1351-1363
- Kyvik KO, Green A, Beck-Nielsen H (1995) Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ* 311: 913-917
- LaPorte RE, Gooch WA, Gamboa C, Tajima N (1993) International disease counting form. *Lancet* 342(8876): 930-931
- Lee HK, Chang YF, LaPorte RE (1993) Insulin-dependent diabetes mellitus and rainfall. *Lancet* 342(8876): 927
- Leslie RD, Elliott RB (1994) Early environmental events as a cause of IDDM. Evidence and implications. *Diabetes* 43: 843-850
- Levy-Marchal C, Papoz L, Beaufort C (1990) Incidence of juvenile Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in France. *Diabetologia* 33: 465-469
- Levy-Marchal C, Patterson C, Green A on behalf of the EURODIAB ACE Study Group (1995) Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood Type 1 diabetes in Europe. *Diabetologia* 38: 823-830
- Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO (1995) Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol. Today* 16(1): 34-38
- Lipton RB, Drum M, Li S, Choi H (1999) Social environment and year of birth influence type 1 diabetes risk for African-American and Latino children. *Diabetes Care* 22(1): 78-85
- Lönnrot M, Hyöty H, Knip M et al. (1996) Antibody cross-reactivity induced by the homologous regions in glutamic acid decarboxylase (GAD65) and 2C protein of coxsackievirus B4. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Clin Exp Immunol* 104: 398-405
- Lönnrot M, Korpela K, Knip M, Ilonen J (2000) Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes.* 49(8): 1314-1318
- Ludvigsson J, Samuelsson U, Deschamps I, et al. (1986) HLA-DR3 is associated with a more slowly progressive form of Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29: 207-210
- Lo SS, Tun RY, Leslie RD (1991) Non-genetic factors causing type 1 diabetes. *Diabet Med* 8: 609-618
- Mayer EJ, Hamman RF, Gay EC, Lezotte DC, Savitz DA, Klingensmith GJ (1988) Reduced risk of IDDM among breast-fed children. The Colorado IDDM Registry. *Diabetes* 37: 1625-1632

Mazzella M, Cotellessa M, Bonassi S, et al. (1994) Incidence of Type I diabetes in the Liguria Region, Italy - Results of a prospective study in a 0- to 14-year age-group. *Diabetes Care* 17: 1193-1196

Menser MA, Forrest JM, Bransby RD (1978) Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* 1(8055): 57-60

Metcalf MA, Baum JD (1991) Incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 15 years in the British Isles during 1988. *BMJ* 302: 443-447

Michaelis D, Jutzi E (1991) Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Prävalenzrends im Zeitraum 1960 - 1987. *Z Klin Med* 46: 59-64

Michaelis D, Jutzi E, Heinke P (1993) 30jähriger Inzidenz- und Prävalenztrend des juvenilen Typ-I-Diabetes in der ostdeutschen Bevölkerung. *Diab Stoffw* 2: 245-250

Michaelis D, Jutzi E, Vogt L (1993) Epidemiology of insulin-treated diabetes mellitus in the East-German population: differences in long-term trends between incidence and prevalence rates. *Diabete Metab* 19: 110-115

Muntoni S, Songini M, Sardinian Collaborative Group for Epidemiology of IDDM (1992) High incidence rate of IDDM in Sardinia. *Diabetes Care* 15: 1317-1322

Nagelkerke NJD (1991) A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika* 78: 691-692

Neu A, Kehrer M, Hub R, Ranke MB (1995) Inzidenz des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter – Ergebnisse einer epidemiologischen Studie in Baden-Württemberg. *Diabetes und Stoffwechsel* 4 (Sonderheft): 184

Neu A, Kehrer M, Hub R, Ranke MB (1997) Incidence of Type 1 diabetes in German children aged 0-14 years. *Diabetes Care* 20: 530-533

Neu A, Eehalt S, Willasch A, Kehrer M, Hub R, Ranke MB (2001) Rising incidence of type 1 diabetes in Germany: 12-year trend analysis in children 0-14 years of age. *Diabetes Care* 24(4): 785-786

Norris JM, Scott FW (1996) A meta-analysis of infant diet and insulin-dependent diabetes mellitus: do biases play a role? *Epidemiology* 7: 87-92

Nyström L, Dahlquist G, Rewers M, Wall S (1990) The Swedish childhood diabetes study. An analysis of temporal variation in diabetes incidence 1978-1987. *Int J Epidemiol* 19: 141-146

Nyström L, Dahlquist G, Östman J, et al. (1992) Risk of developing insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) before 35 years of age: indications of climatological determinants for age at onset. *Int J Epidemiol* 21: 352-358

Oldstone MB (1988) Prevention of type I diabetes in nonobese diabetic mice by virus infection. *Science* 239: 500-502

- Olmos P, A'Hern R, Heaton DA, et al. (1988) The significance of the concordance rate for Type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia* 31: 747-750
- Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J (1999) Worldwide increase in incidence of Typ I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 42(12): 1395-1403. Erratum in: *Diabetologia* 43(5):685
- Padaiga Z, Tuomilehto J, Karvonen M, et al. (1997) Incidence trends in childhood onset IDDM in four countries around the Baltic sea during 1983-1992. *Diabetologia* 40: 187-192
- Pagano G, Cavallo-Perin P, Cavalot F, Dall'Omo AM (1987) Genetic, immunologic, and environmental heterogeneity of IDDM. Incidence and 12-mo follow-up of an Italian population. *Diabetes* 36(7):859-863
- Parent ME, Siemiatycki J, Menzies R, Fritschi L, Colle E (1997) Bacille Calmette-Guerin vaccination and incidence of IDDM in Montreal, Canada. *Diabetes Care* 20: 767-772
- Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Staines A, Williams R, Bodansky HJ (1997) Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia* 40: 550-556
- Patterson CC, Carson DJ, Hadden DR, Waugh NR, Cole SK (1994) A case-control investigation of perinatal risk factors for childhood IDDM in Northern Ireland and Scotland. *Diabetes Care* 17: 376-381
- Patterson CC, Dahlquist G, Soltesz G; EURODIAB Substudy 2 Study Group (2001) Maternal age and risk of type 1 diabetes in children. Relative risks by maternal age are biased. *BMJ* 322: 1489-1490
- Patterson CC, Waugh NR (1992) Urban/rural and deprivation differences in incidence and clustering of childhood diabetes in Scotland. *Int J Epidemiol* 21: 108-117
- Patterson CC, Carson DJ, Hadden DR (1996) Epidemiology of childhood IDDM in Northern Ireland 1989-1994: low incidence in areas with highest population density and most household crowding. Northern Ireland Diabetes Study Group. *Diabetologia* 39: 1063-1069
- Pesch B, Halekoh U, Ranft U, Richer M, Pott F (1994) Atlas zur Krebssterblichkeit in Nordrhein-Westfalen. Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen (Hrsg.)
- Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, LaPorte RE, Adojaan B (1992) Insulin-dependent diabetes mellitus in native Estonians and immigrants to Estonia. *Am J Epidemiol* 135: 1231-1236
- LaPorte RE, Orchard TJ, Kuller LH, Wagener DK, Drash AL, Schneider BB, Fishbein HA (1981) The Pittsburgh Insulin Dependent Diabetes Mellitus Registry: the relationship of insulin dependent diabetes mellitus incidence to social class. *Am J Epidemiol* 114: 379-384
- Prahalad S (2000) Atopy, autoimmunity, and the T(H)1/T(H)2 balance. *J Pediatr*.137(4): 446-449

- Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Nystrom L, (2002) The incidence of Type I diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0-34 years group in Sweden 1983-1998. *Diabetologia* 45: 783-791
- Pundziute-Lycka A, Persson LA, Cedermark G, Jansson-Roth A, Nilsson U, Westin V, Dahlquist G (2004) Diet, growth, and the risk for type 1 diabetes in childhood: a matched case-referent study. *Diabetes Care* 27(12): 2784-2789
- Rabinovitch A (1994): Immunoregulatory and cytokine imbalances in the pathogenesis of IDDM - Therapeutic intervention by immunostimulation? *Diabetes* 43: 613-621
- Rewers M, LaPorte RE, Walczak M, Dmochowski K, Bogaczynska E (1987) Apparent epidemic of insulin-dependent diabetes mellitus in Midwestern Poland. *Diabetes* 36: 106-113
- Rosenbauer J, Giani G (1994): Incidence of childhood-onset-insulin-dependent diabetes mellitus in the Düsseldorf area. *Biometric Bulletin* 11, N° 3, 8 (Abstract)
- Rosenbauer J, Giani G (1995) Incidence of Type 1 diabetes in childhood in Germany. *Diabetologia* 38: 173
- Rosenbauer J, Giani G (1996) Inzidenz des Typ 1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter in der Region Düsseldorf. *Diabetes und Stoffwechsel* 5 (Sonderheft): 116
- Rosenbauer J, Herzig P, Giani G (1998a): Typ 1-Diabetes bei Kindern vor dem 5. Lebensjahr: Schätzung der Inzidenz und Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren. DFG-Abschlußbericht (He 234/1-1)
- Rosenbauer J, Icks A, Giani G (1998b) Typ 1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen - prospektive Inzidenzstudie in der Region Düsseldorf. *Kinderärztliche Praxis* 1: 15-25
- Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, Neu A, Giani G (1999) Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type I diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia* 42(9): 1055-1059
- Rosenbauer J, Icks A, Giani G (2001): Five-year incidence registration of Type 1 diabetes in childhood in North Rhine-Westphalia. *Diabetologia* 44 (Supplement 1): A 98
- Rosenbauer J, Icks A, Giani G (2002a) Incidence and prevalence of childhood type 1 diabetes mellitus in Germany--model-based national estimates. *J Pediatr Endocrinol Metab.*15(9): 1497-1504
- Rosenbauer J, Icks A, Grabert M, Holl RW, Giani G in Zusammenarbeit mit ESPED und der Initiative DPV-Wiss in der Pädiatrischen Diabetologie (2002b) Hohe Inzidenz des Typ 1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter in Nordrhein-Westfalen. *Diabetes und Stoffwechsel* 11 (Supplement-Heft 1): 40-41
- Rosenbauer J, Icks A, Schmitter D, Giani G (2002c): Incidence of childhood Type 1 diabetes mellitus is increasing at all ages in Germany. *Diabetologia* 45: 457-458
- Rosenbauer J, du Prel JB, Icks A, Holl RW, Grabert M, Giani G in Zusammenarbeit mit ESPED und der Initiative DPV-Wiss in der Pädiatrischen Diabetologie (2004) 10-Jahres-Inzidenztrend des Typ1-Diabetes mellitus bei Vorschulkindern in Deutschland - eine bundesweite populationsbasierte Studie. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 152, Nummer 8, CD-Beilage (Abstract)

- Ruwaard D, Hirasing RA, Reeser HM, et al. (1994) Increasing incidence of Type I diabetes in the Netherlands - The second nationwide study among children under 20 years of age. *Diabetes Care* 17: 599 - 601
- Rytönen M, Ranta J, Tuomilehto J, Karvonen M; SPAT Study Group The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. Bayesian analysis of geographical variation in the incidence of Type I diabetes in Finland. *Diabetologia* 44 Suppl 3: B37-44
- Sahai H, Khurshid A (1993) Confidence intervals for the mean of a Poisson distribution: a review. *Biom J* 35: 857-867
- Samuelsson U, Johansson C, Ludvigsson J (1993) Breast-feeding seems to play a marginal role in the prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 19: 203-210
- Saukkonen T, Virtanen SM, Karppinen M, et al. (1998) Significance of cow's milk protein antibodies as risk factor for childhood IDDM: interaction with dietary cow's milk intake and HLA-DQB1 genotype. *Diabetologia* 41: 72-78
- Schober E, Österr. Diabetes-Inzidenz-Studiengruppe (1992) Zur Inzidenz des kindlichen Diabetes mellitus in Österreich - Ergebnisse einer prospektiven Studie im Zeitraum 1989 - 1990. *Pädiatr Pädol* 27: 67-70
- Schober E, Rami B, Waldhoer T; Austrian Diabetes Incidence Study Group (2003) Small area variation in childhood diabetes mellitus in Austria: link to population density, 1989 to 1999. *J Clin Epidemiol* 56: 269-273
- Scott FW (1990) Cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus: is there a relationship? *Am J Clin Nutr* 51: 489-491
- Scott RS, Brown LJ, Darlow BA, Forbes LV, Moore MP (1992) Temporal variation in incidence of IDDM in Canterbury, New Zealand. *Diabetes Care* 15: 895-899
- Sebastiani L, Visalli N, Adorisio E, Suppa MA, Buzzetti R (1996) A 5-year (1989-1993) prospective study of the incidence of IDDM in Rome and the Lazio region in the age-group 0-14 years. *Diabetes Care* 19(1): 70-73
- Sempe P, Richard MF, Bach JF, Boitard C (1994): Evidence of CD4+ regulatory T cells in the non-obese diabetic male mouse. *Diabetologia* 37: 337-343
- Serrano Ríos M, Moy CS, Martín Serrano R, et al. (1990) Incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad of Madrid, Spain. *Diabetologia* 33: 422-424
- Shield JPH, Wadsworth EJK, Baum JD (1995) The genetic contribution to disease pathogenesis in childhood diabetes is greatest in the very young. *Diabet Med* 12: 377-379
- Shubnikov E, Podar T, Tuomilehto J, Nikitin Y (1992) Low incidence of childhood IDDM in district of Novosibirsk (Russia). *Diabetes Care* 15: 915-917
- Siemiatycki J, Colle E, Aubert D, Campbell S, Belmonte MM (1986) The distribution of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus by age, sex, secular trend, seasonality, time clusters, and space-time-clusters: evidence from Montreal, 1971-1983. *Am J Epidemiol* 124: 545-560

- Siemiatycki J, Colle E, Campbell S, Dewar RA, Belmonte MM (1988) Case-control study of IDDM. *Diabetes Care* 12: 209-216
- Smans M, Estève J (1992) Practical approaches to disease mapping. In: Elliot P, Cuzick J, English D, Stern, R.(Hrsg.) *Geographical and environmental epidemiology - Methods for small area studies*. Oxford University Press: 140-149
- Soltész G (2003) Diabetes in the young. A paediatric and epidemiological perspective. *Diabetologia* 46: 447-454
- Soltész G, Jeges S, Dahlquist G (1994) Non-genetic risk determinants for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Study Group. *Acta Paediatr* 83: 730-735
- Songini M, Loche M, Muntoni S, et al. (1994) Increasing prevalence of juvenile onset Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Sardinia: the military service approach. *Diabetologia* 36: 547-552
- Songini M, Bernardinelli L, Clayton D, et al. (1998) The Sardinian IDDM Study: 1. Epidemiology and geographical distribution of IDDM in Sardinia during 1989 to 1994. *Diabetologia* 41: 221-227
- Stene LC, Magnus P, Lie RT, Sovik O, Joner G (2001) Maternal and paternal age at delivery, birth order, and risk of childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 323(7309): 369
- Staines A, Bodansky HJ, Lilley HEB, Stephenson C, McNally RLQ, Cartwright RA (1993) The epidemiology of diabetes mellitus in the United Kingdom: The Yorkshire Regional Childhood Diabetes Register. *Diabetologia* 36: 1282-1287
- Staines A, Bodansky HJ, McKinney PA, Alexander FE (1997) Small area variation in the incidence of childhood insulin-dependent diabetes mellitus in Yorkshire, UK: links with overcrowding and population density. *Int J Epidemiol*. 26(6):1307-1313
- Suarez L, Barrett-Connor E (1982) Seasonal variation in fasting plasma glucose levels in man. *Diabetologia* 22: 250-253
- Swai AB, Lutale JL, McLarty DG (1993) Prospective study of incidence of juvenile diabetes mellitus over 10 years in Dar es Salaam, Tanzania. *BMJ* 306: 1570-1572
- Tarn AC, Gorsuch AN, Spencer KM, Bottazzo GF, Lister J (1983) Diabetes and social class. *Lancet* 2(8350): 631-632
- Tauriainen S, Salminen K, Hyöty (2003) Can enteroviruses cause type 1 diabetes? *Ann N Y Acad Sci*.1005:13-22
- Thorsby E, Ronningen KS (1993) Particular HLA-DQ molecules play a dominant role in determining susceptibility or resistance to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36: 371-377
- Todd JA (1990) Genetic control of autoimmunity in type 1 diabetes. *Immunol. Today* 11: 122-129

- Todd JA (1999) From genome to aetiology in a multifactorial disease, type 1 diabetes. *Bioessays* 21(2):164-174
- Tull ES, Roseman JM, Christian CL (1991) Epidemiology of childhood IDDM in U.S. Virgin Islands from 1979 to 1988. Evidence of an epidemic in early 1980s and variation by degree of racial admixture. *Diabetes Care* 14: 558-864
- Tuomilehto J, Podar T, Brigis G, et al. (1992) Comparison of the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood among five Baltic populations during 1983-1988. *Int J Epidemiol* 21: 518-527
- Undlien DE, Hamaguchi K, Kimura A, Tuomilehto-Wolf E, Swai AB, McLarty DG, Tuomilehto J, Thorsby E, Ronningen KS (1994) IDDM susceptibility associated with polymorphisms in the insulin gene region. A study of blacks, Caucasians and orientals. *Diabetologia* 37: 745-749.
- Virtanen, S. M., Jaakkola, L., Räsänen, L., Ylönen, K., Aro, A., Lounamaa, R., Åkerblom, H. K., Tuomilehto, J., and the Childhood Diabetes in Finland Study Group (1993a): Nitrate and nitrite intake and the risk for Type 1 diabetes in Finnish children. *Diabet Med* 11: 656-662
- Virtanen SM, Räsänen L, Ylonen K, et al. (1993b) Early introduction of dairy products associated with increased risk of IDDM in Finnish children. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes* 42: 1786-1790
- Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A, Pitkaniemi J (2002) Maternal first-trimester enterovirus infection and future risk of type 1 diabetes in the exposed fetus. *Diabetes* 51(8): 2568-71.
- Wadsworth E, Shield J, Hunt L, Baum D (1995) Insulin dependent diabetes in children under 5: incidence and ascertainment validation for 1992. *BMJ* 310: 700-703
- Wagener DK, LaPorte RE, Orchard TJ, Cavender D, Kuller LH, Drash AL (1983) The Pittsburgh diabetes mellitus study. 3: An increased prevalence with older maternal age. *Diabetologia* 25: 82-85
- Wagenknecht LE, Roseman JM, Herman WH (1991) Increased incidence of insulin-dependent diabetes mellitus following an epidemic of coxsackievirus B5. *Am J Epidemiol* 133: 1024-1031
- Wahrendorf J (1993) Grundbegriffe der Epidemiologie. In *Lehrbuch der Hygiene* (Hrsg.: Gundermann K-O et al.). Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart: 553-570
- Ward KP, Galloway WH, Auchterlonie IA (1979) Congenital cytomegalovirus infection and diabetes. *Lancet* 1(8114): 497 (Letter)
- Weinberg CR, Dornan TL, Hansen JA, Raghu PK, Palmer JP (1984) HLA-related heterogeneity in seasonal patterns of diagnosis in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 26: 199-202
- World Health Organization DIAMOND Project Group on Epidemics (1990) WHO multinational project for childhood diabetes. *Diabetes Care* 13: 1062-1068

Wysocki MJ, Chanska M, Bak M, Czyzyk AS (1992) Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in Warsaw, Poland, in children and young adults, 1983-1988. *World Health Stat Q* 45: 315-320

Yoon JW (1992) Induction and prevention of type 1 diabetes mellitus by viruses. *Diabetes Metab* 18: 378-86

Zhao HX, Mold MD, Stenhouse EA, Bird SC, Wright DE, Demaine AG, Millward BA (2001) Drinking water composition and childhood-onset Type 1 diabetes mellitus in Devon and Cornwall, England. *Diabet Med* 18: 709-717

Ziegler AG, Baumgartl HJ, Ede G, et al. (1990) Low-pigment skin type and predisposition for development of Type I diabetes. *Diabetes Care* 13: 529-531

Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W, et al (1993) On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth. *Diabetologia* 36: 402-408

X. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. G. Giani für die Überlassung des Themas und die Schaffung der Voraussetzungen für diese Studie.

Herrn Prof. M. Geraedts danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Herrn Dr. J. Rosenbauer möchte ich ganz herzlich für die geduldige Hilfestellung bei der statistischen Auswertung, der steten Ansprechbarkeit bei auftretenden Problemen und sein verlässliches Engagement für den Fortgang meiner Arbeit danken.

Mein Dank gilt außerdem Herrn A. Hanten und M. Siewert für die sprachliche Durchsicht des Manuskriptes.

Meiner geliebten Mutter danke ich vielmals für all die brennenden Kerzen.

XI. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Schmitter
Vorname: Dirk Albrecht Just
Geburtsdatum/-ort: 12.10.1971 in Düsseldorf
Anschrift: Columbusstr. 28
40549 Düsseldorf
Familienstand: geschieden
Konfession: römisch-katholisch

Vater: Dr.jur.Schmitter, August-Wilhelm
Mutter: Schmitter, Ursula

Schulbildung:

1978-1982 Heinrich-Heine-Grundschule, Düsseldorf
1982-1991 Cecilien-Gymnasium, Düsseldorf

Wehr-/Ersatzdienst:

1991-1992 Pflegehelfer im Marienhospital, Düsseldorf

Hochschulbildung:

1992-1998 Heinrich-Heine Univ., Düsseldorf
1998-1999 Praktisches Jahr Ev. Krankenhaus Bethesda,
Duisburg

Berufsausbildung

04/2000-11/2002 Assistenzarztstelle Medizinische Klinik,
Prof. Schröder, Ev. Krankenhaus Bethesda,
Duisburg
2002-2003 Absolvierung des 80-stündigen Kurses
Allgemeinmedizin, Ärztekammer Nordrhein
12/2002-12/2004 Assistenzarztstelle Chirurgische Klinik,
Priv.Do. Krieg, Maria-Hilf Krankenhaus,
Krefeld
seit 04/2005 Assistent in der Allgemeinmedizinischen Praxis
Frau Dr.Gronich-Kurz, Düsseldorf

Inzidenz des Typ 1-Diabetes im Kindesalter unter 15 Jahren im Regierungsbezirk Düsseldorf im Zeitraum 1987-1992

Abstrakt

Vor Einführung des aktiven klinikbasierten Surveillancesystems ESPED 1992/93 lagen Daten zur Diabetesneuerkrankungsrate für Deutschland nur aus dem Diabetesregister der ehemaligen DDR und aus einer retrospektiven Erhebung in Baden-Württemberg vor. Diese Daten sind jedoch nicht ohne weiteres auf andere Regionen übertragbar, da die Diabetesinzidenz auch innerhalb eines Landes regionale Schwankungen aufweist [Michaelis 1993, EURODIAB ACE Study Group 2000].

Ziel dieser Arbeit war es daher, Daten zur Neuerkrankungsrate des Typ1-Diabetes im Kindesalter bis 15 Jahren im Regierungsbezirk Düsseldorf für den Zeitraum vor 1993 (1987 - 1992) bereitzustellen und diese insbesondere mit den vorliegenden Inzidenzschätzungen aus Deutschland zu vergleichen. Ferner sollten diese retrospektiv erfassten Daten die seit 1993 prospektiv erfassten Inzidenzdaten ergänzen und so die Datenbasis für eine Analyse des zeitlichen Trends der Diabetesinzidenz verbessern.

Die zum besseren Verständnis der vorliegenden Arbeit wichtigen epidemiologischen Grundlagen und der derzeitige Forschungsstand bezüglich der Inzidenz, Pathogenese, Risikofaktoren und Präventionsmöglichkeiten des Typ1-Diabetes werden in den Anfangskapiteln dargestellt, zusätzlich werden die verwendeten Methoden zur Datenerhebung und die damit verbundenen Probleme beschrieben. Abschließend folgt eine ausführliche Darstellung der Studienergebnisse sowie eine Diskussion der Resultate.

Die Vollständigkeit der Erfassung der Diabetesneuerkrankungen wurde nach dem Capture-Recapture-Verfahren geschätzt [Chapman 1952]. Die Punkt- und Intervallschätzungen der Inzidenzraten basieren auf der Poissonverteilungsannahme [Sahai, Khurshid, 1993]. Mittels Poisson'scher Regressionsanalysen [Breslow, Day, 1987] wurden die Einflüsse des Alters, des Geschlechtes, des Diagnosejahres und des Diagnosemonats, der Jahreszeit bei Manifestation, sowie der Region auf die Diabetesinzidenz untersucht.

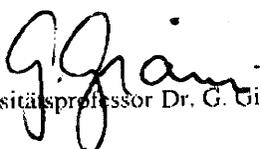
Für die untersuchten sieben kreisfreien Städte und Landkreise wurden auf die Alters- und Geschlechtsstruktur der Studienregion direkt standardisierte Inzidenzen geschätzt. Die geographische Variation der Inzidenz des Typ 1-Diabetes wurde anhand der entsprechenden „comparative incidence figures“ (CIF) kartographisch dargestellt. Die kartographische Darstellung entspricht der im „bundesweiten Diabetesatlas“ verwendeten Darstellungsmethode mit einer kontinuierlichen Ampelfarbenskala [Fabian-Marx 1996].

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind:

- Die Erfassungsvollständigkeit wurde auf 84% geschätzt.
- Die Inzidenz in der Studienregion lag im Zeitraum 1987-1992 erfassungskorrigiert bei 13,37 (11,90 – 14,98) pro 100.000 PJ. Somit lag die Inzidenz deutlich höher als in der ehemaligen DDR [Michaelis 1993] und geringfügig höher als in Baden-Württemberg [Neu 1997].
- Die jahresspezifischen Inzidenzraten unterschieden sich signifikant, es fand sich jedoch im untersuchten Beobachtungszeitraum kein signifikanter Inzidenzanstieg.
- Es zeigte sich kein relevanter Inzidenzunterschied zwischen Jungen und Mädchen.
- Die Inzidenzrate war in der Altersgruppe der 10-14jährigen Kinder am höchsten.
- Es bestanden signifikante regionale Inzidenzunterschiede zwischen den untersuchten sieben kreisfreien Städten und Landkreisen.
- Im Gegensatz zu vielen internationalen Studien [Lévy-Marchal 1995] wurde im Jahresverlauf die höchste Inzidenz im Sommer beobachtet.
- In einem multivariaten Poisson-Modell wurden Region ($p < 0,001$) und Alter ($p = 0,010$) als relevante Einflussfaktoren der Inzidenz des Typ1-Diabetes identifiziert.

Die erhobenen Studiendaten fanden Eingang in die Trendanalyse der Neuerkrankungsrate des Typ1-Diabetes in NRW, in der in den Jahren 1987-2000 ein durchschnittlicher Inzidenzanstieg von 3,5% pro Jahr nachgewiesen werden konnte [Rosenbauer 2002b].

Düsseldorf, den 22.8.2005


Universitätsprofessor Dr. G. Giani