

Aus der Abteilung für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. Matthias Heckmann) der
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
(Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. Holger Lode) der
Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Thema: „Survey of Neonates in Pomerania: Studiendesign und Kohorten-
aktualisierung der ersten Nachuntersuchung“

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2021

vorgelegt von:

Elisa Johanna Winhart
(geb. Kantorczyk)

geboren am: 14.09.1994

in: Greifswald

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Prof. Dr. Matthias Heckmann

2. Gutachter: PD Dr. Dirk Olbertz

Ort, Raum: Greifswald, Online-Disputation

Tag der Disputation: 20.10.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungs-und Abbildungsverzeichnis	1
1. Einleitung	2
1.1. Zielstellung	4
2. Material und Methoden	5
2.1. SNiP-I	5
2.2. SNIP-I-Follow-up	5
2.2.1. Ablauf und Teilnehmengewinnung	5
2.2.2. Themen und Inhalte	7
2.2.3. Statistische Analyse	8
3. Ergebnisse	9
3.1. Repräsentativität: Teilnehmer-/Nichtteilnehmer Untersuchung zum..... Zeitpunkt der Basisuntersuchung	10
3.2. Charakteristika der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung	10
4. Diskussion.....	12
4.1. Allgemeine Ergebnisse.....	12
4.2. Stärken der Studie.....	13
4.3. Schwächen der Studie.....	13
4.4. Vergleich	14
5. Zusammenfassung und Aussicht.....	15
Literaturverzeichnis	16
Zusammenfassung	19
Erklärung über Einzelanteil bei Gemeinschaftsarbeiten	20
Publikation.....	21

Abkürzungs-und Abbildungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

SNiP	Survey of Neonates in Pomerania
SNiP-I	Basisuntersuchung
SNiP-I-Follow-up	Nachuntersuchung
KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
CAPI	Computergestütztes ärztliches Interview zur Abfrage diagnostizierter Krankheiten

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1	Zeitlicher Ablauf der Rekrutierung im SNiP-I-Follow-up, S. 6
Tabelle 1	Überblick über die Inhalte des Fragebogens, S. 7-8
Tabelle 2	Verteilung der Teilnehmerraten im SNiP-I-Follow-up über die individuellen Studienjahre, S. 9
Tabelle 3	Deckungsraten verschiedener Studien in der Basis- und Nachfolgeuntersuchung, S. 12

1. Einleitung

Eine Vielzahl von Faktoren beeinflussen in der Schwangerschaft sowie perinatal das Wachstum und die Entwicklung des Kindes. Neben bekannten Risikofaktoren wie Alkoholkonsum [1] und Rauchen in der Schwangerschaft [2], ein hoher BMI vor der Schwangerschaft [3,4], niedriger sozialer Status bzw. Bildungsstatus der Mutter [5,6] sowie Infektionserkrankungen der Mutter [7], gibt es zahlreiche unbekannte Faktoren, die die Gesundheit betroffener Kinder negativ beeinflussen. Die Kenntnis möglichst vieler beeinflussender Faktoren ist essentiell, um frühzeitig, teilweise schon in der Schwangerschaft, präventive Maßnahmen ergreifen zu können. Zudem sind die genauen Auswirkungen der Risikofaktoren teilweise nicht ausreichend bekannt. Um diese Zusammenhänge zwischen Risikofaktor und Outcome im späteren Leben detektieren zu können, werden populationsbasierte Längsschnittstudien wie die Survey of Neonates in Pomerania mit einem Beobachtungsstart vor der Geburt benötigt.

Survey of Neonates in Pomerania (SNiP) ist eine populationsbasierte Geburtskohortenstudie, die seit 2002 in Ostvorpommern in Deutschland durchgeführt wird. Es wurden medizinischen, epidemiologischen, sozio-ökonomischen Daten sowie Bioproben von 75% aller Geburten in der Studienregion erfasst. Das SNiP-I-Follow-up schließt sich an die Basisuntersuchung an und erhebt Daten der nun 9-16 jährigen Kinder und Jugendlichen. Der Wechsel von Querschnitts- zur Längsschnittstudie hat den Vorteil, dieselben Personen erneut untersuchen zu können. Dies ermöglicht Rückschlüsse von Risikofaktoren auf deren Outcome in der Kindheit und im späteren Leben.

Die Neugeborenenstudie entstand durch Anschluss an die SHIP-Studie (Survey of Health in Pomerania). SHIP ist eine bevölkerungsbasierte Studie der Community Medicine Greifswald, die 1997 begonnen wurde. Die Ziele umfassen das Ermitteln bevölkerungsbezogener Risikofaktoren und Prävalenzen, sowie das Anpassen der medizinischen Versorgung, vor allem im Hinblick auf regionale Unterschiede nach der deutschen Wiedervereinigung. Es sollte ein breitgefächertes Bild des Gesundheitszustandes in Ostvorpommern erstellt und nicht nur einzelne Krankheiten oder

Risiken ermittelt werden. Zur Datenerfassung gehörten ein Fragebogen über die Gesundheit und Risikofaktoren, ein Interview zur Gesundheit, sowie zahnärztliche und allgemeine Untersuchungen. Teilgenommen haben Probanden zwischen 20 und 79 Jahren [8]. Allerdings erfasste die Studie aufgrund ihres Designs keine Informationen über Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren. Diese Aufgabe übernimmt (nach einer Pilotphase in 2002) seit 2003 die Neugeborenenstudie SNIIP.

Dass bestimmte Faktoren der fetalen Entwicklung Einfluss auf die Gesundheit im Erwachsenenleben nehmen, hat D.J.P. Barker im „Developmental programming“ beziehungsweise im „The Developmental Origins of Health and Disease“ (DOHaD) beschrieben. Eine Hauptaussage ist, dass eine fetale Unterernährung die Funktion und Struktur des Körpers langfristig verändert. Dies stehe im Zusammenhang mit einem vermehrten Auftreten von Koronaren Herzerkrankungen im späteren Leben [9]. Im Verlauf zeigten sich weitere Auswirkungen auf die spätere Gesundheit wie ein erhöhtes Auftreten von Apoplex, Bluthochdruck und Diabetes mellitus [10]. Diese Annahme ist von großer Bedeutung und stellt einen weiteren Grund für die Durchführung von Geburtskohortenstudien dar.

Um die Jahrtausendwende war die Studienlage der Neonatal- und Kindheitsperiode sehr begrenzt. Seitdem haben sich eine Vielzahl an Kohortenstudien mit unterschiedlichen Schwerpunkten gebildet. SNIIP reiht sich zusammen mit LIFE Child [8], SPATZEN [11], GINI und LISA [12], KUNO-Kids [13] und KIGGS [14] in die Reihe der nationalen Geburtskohorten ein. Als internationale Beispiele sind Generation R [15], ALSPAC [16] oder Odense Child [17] zu nennen. Auf KIGGS und Generation R werde ich beispielhaft etwas detaillierter eingehen.

Die „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KIGGS) ist eine deutschlandweite vom Robert-Koch-Institut durchgeführte Kinderkohortenstudie. In der Basisuntersuchung zwischen 2003 und 2006 waren ca. 28.000 Kinder zwischen dem 1. und 17. Lebensjahr mit Hauptwohntort in Deutschland eingeschlossen. Die Studie hat eine Modellstruktur mit den Schwerpunkten: Ernährung, Umwelt, Motorik und geistige Gesundheit. Zur Datenerhebung wurden Fragebögen, ärztliche Untersuchungen, Blut und Urinproben und computergestützte ärztliche Interviews zur

Abfrage diagnostizierter Krankheiten (CAPI) genutzt. Die Teilnehmerrate betrug 66% [14]. Von 2009 bis 2012 fand das erste Follow-up in Form eines Telefoninterviews statt. Es wurde eine Teilnehmerrate von 38.8% erreicht [18]. Das zweite Follow-up fand von 2014 bis 2017 mit einer Response von 40% statt. Es wurden körperliche Untersuchungen, CAPI und Blut- und Urinprobenabnahmen durchgeführt [19,20].

Generation R ist eine niederländische Geburtskohortenstudie mit besonderem Schwerpunkt auf die Unterschiede in verschiedenen ethnischen Gruppen. Die Basisuntersuchung fand von 2003 bis 2006 mit einer Response von 61% statt [15]. Die Rekrutierung erfolgte in der Schwangerschaft. Follow-up Untersuchungen fanden im Alter von 0-4, 6, 10 und 13 Jahren statt und wiesen eine schwankende Teilnehmerrate zwischen 76-85% auf [21]. Zur Datenerhebung wurden körperliche Untersuchungen, Fragebögen, Interviews, Ultraschall in der Schwangerschaft, Blut-, Nabelschnurblut- und Urinproben genutzt [22].

1.1. Zielstellung

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, erstens den Aufbau, Inhalte und die Vorgehensweise beim SNIPI-Follow-Up zu beschreiben. Zweitens wird die Teilnahmerate sowie in Hinblick auf die Basiserhebung die Repräsentativität der Nachuntersuchung analysiert. Drittens sollen diese Ergebnisse in Bezug zu anderen Geburtskohorten gesetzt und diskutiert werden.

2. Material und Methoden

2.1. SNiP-I

Survey of Neonates in Pomerania (SNiP) ist eine populationsbasierte Geburtskohortenstudie, die seit 2002 in Ostvorpommern in Deutschland durchgeführt wird. Die Basisuntersuchung fand von Februar 2002 bis November 2008 statt. Es wurden medizinische, epidemiologische, sozio-ökonomische Daten sowie Bioproben von 75% aller Geburten in der Studienregion erfasst.

Die Studie umfasst eine ländliche Region im Nordosten von Deutschland. Der Bereich „Ostvorpommern“ liegt im Bundesland Mecklenburg-Vorpommern an der Ostsee und grenzt an das Nachbarland Polen. Die Studienregion ist definiert mit den Postleitzahlen 17389 bis 17999 und beinhaltet die Krankenhäuser mit Geburtshilfe in der Universitätsmedizin Greifswald, Wolgast und Anklam. Der Basisuntersuchung war eine Pilotphase von Mai 2002 bis Februar 2003 vorgeschaltet. Jede registrierte Geburt mit Hauptwohnsitz in der Studienregion in einer der Kliniken wurde in die Studie eingeschlossen. Bei einer Zusage zur Teilnahme wurden mittels standardisiertem Interview mit der Mutter, selbstausfüllbarem Fragebogen, Recherche in der Krankenakte und im Mutterpass sowie Bioprobengewinnung von Plazenta, Nabelschnurblut und DNA aus Mundschleimhautabstrich umfassende Daten zur Prä-/Peri- und Postnatalzeit erhoben. Da 95% aller Geburten in Kliniken stattfanden und 75% aller eingeschlossenen Mütter teilnahmen, konnte eine sehr gute populationsbasierte Datenerfassung erreicht werden [23].

2.2 SNIP-I-Follow-up

2.2.1. Ablauf und Teilnehmendengewinnung

Das SNiP-I-Follow-up schließt sich ca. 10 Jahre später an die Basisuntersuchung an und fand von Dezember 2016 bis August 2017 statt (siehe Abb.1). Eingeladen zur Teilnahme wurden 5725 Teilnehmer der Basisuntersuchung. Die Teilnehmerzahl ergab sich nach aufwändiger Aktualisierung der Adressen (Melderegisterabfrage) nach Ausschluss von verstorbenen Teilnehmern (N=14, davon 11 Mütter), Teilnehmer, die einer weiteren

Kontaktierung nicht zugestimmt hatten (N=39) und Personen mit unvollständigen Kontaktangaben (N=23). Jede Einladung enthielt einen Fragebogen, einen Onlinezugang, um den Fragebogen online ausfüllen zu können, einen Informationsbogen sowie ein Einwilligungsfomular. Im März 2017 wurde der erste Erinnerungsbrief verschickt. Im April erfolgte die 2. Erinnerung in Form von Telefonaten durch das Studienpersonal.

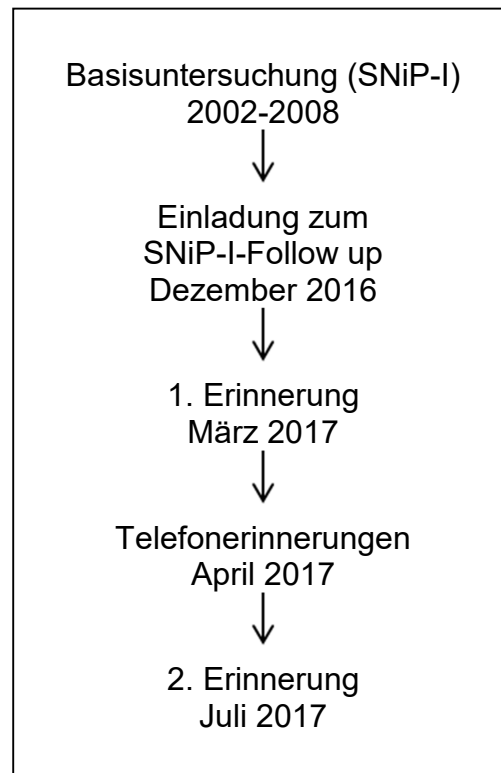


Abb. 1: Zeitlicher Ablauf der Rekrutierung im SNIPI-I-Follow-up

Während des Telefonats fanden keine Interviews statt. Die letzte Erinnerung wurde im Juli 2017 verschickt. Hier konnte davon ausgegangen werden, dass die Einladung und der Fragebogen nicht mehr vorhanden waren, sodass erneut alle Unterlagen verschickt wurden.

Um die Präsenz der Studie in der Region zu stärken und die Teilnehmerzahlen zu erhöhen, wurden verschiedene Medien genutzt, so z.B. neben der Lokalen Zeitung,

der Website sowie Postern und Broschüren, die bei ansässigen Pädiatern auslagen, auch eine Verlosung von 5 Tablet-Computern.

2.2.2. Themen und Inhalte

Die Datenerfassung des SNIIP-I-Follow-up erfolgte mit selbstausfüllbaren Fragebögen. Diese umfassten 140 Fragen, für deren Beantwortung ein Zeitraum von ca. 20 Minuten Zeit vorgesehen war. Es wurden keine körperlichen Untersuchungen durchgeführt und keine Bioproben genommen. Inhaltlich deckt der Fragebogen eine Vielzahl von Themengebieten ab: Umwelt-/ soziale-/ und ökonomische Faktoren, die die kindliche Entwicklung beeinflussen, die Familiensituation und die Zufriedenheit der Mutter mit ihrer Lebenssituation. Eine Übersicht über die Themen enthält Abb. 2. Der Fragebogen richtete sich an die Eltern. Zu Beginn des Fragebogens konnte jedoch angegeben werden, ob das Kind in die Beantwortung involviert oder darüber in Kenntnis gesetzt wurde.

Methodisch hält sich der Fragebogen an die Fragen, die in der KIGGS Basisuntersuchung genutzt wurden, um die Ergebnisse vergleichbar zu machen.

	Thematik	Beispiele
Kind	Wachstum und Entwicklung	Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen, ärztliche Konsultationen der letzten 12 Monate, Größe und Gewicht
	Gesundheitszustand	Visuell, Akustisch, Allergien, ADHS, Ohnmacht, Herzerkrankungen, Kopfschmerz, Chronische Krankheiten, Unfälle, Zahnhygiene
	Einschätzung des Wohlbefindens	Erfragt über die Mutter: Freundschaften, Wertschätzung, körperliches und seelisches Wohlbefinden, Akzeptanz in der Schule, Beziehung innerhalb der Familie
	Schule	Schultyp, Leistungen
	Freizeitverhalten	Sport, Freiluft- und Innenaktivitäten (TV, PC)

	Tierkontakte	Haustiere, Nutztiere
	Ernährung	Stillen, Säuglingsnahrung, Diäten (Vegetarisch), Schulesen
	Nikotin- und Alkoholkonsum	Ja/Nein, Passivrauchen
Mutter/ Vater oder Lebenspartner	Lebensumstände	Wohnsitz (bei den Eltern, Großeltern, Pateneltern)
	Gesundheitsstatus	Allergien, Größe und Gewicht
	Soziale Umgebung	Schlafqualität, Rauchstatus, Kinderbetreuung, erhaltene Hilfen vor und nach der Geburt
	Lebensumstände	Familienstand, Wohnsituation, Lebenszufriedenheit
	Sozio-ökonomische Daten	Abschlüsse, Beruf, Einkommen, Art der Anstellung
	Resümee	Unangenehme Fragen, Freitext

Tabelle 1: Überblick über die Inhalte des Fragebogens

2.2.3. Statistische Analyse

Die Speicherung der Daten der SNiP-I und SNiP-I-Follow up Untersuchung erfolgte in verschiedenen Datenbanken. Erst zum Zeitpunkt der statistischen Analysen wurden die Datensätze mithilfe von Identifizierungsnummern zusammengeführt. Dabei konnten in 11 Datensätzen keine Übereinstimmung festgestellt werden. Diese Sätze wurden von den Analysen ausgeschlossen. Zur Beschreibung der kontinuierlichen Daten der Basis- und Follow-up Kohorte wurden Median sowie 25. und 75. Perzentile genutzt, die kategorischen Daten in absoluten Zahlen und Prozentangaben. Vergleiche der Häufigkeiten erfolgten in Form des Chi-Quadrat Testes. Der Wilcoxon-Test verglich die Mediane.

3. Ergebnisse

Für das SNiP-I-Follow-up wurden 5725 Kinder und deren Mütter im Alter von 9 bis 14 Jahren zur Teilnahme eingeladen. Basierend auf der Anzahl der Teilnehmer der SNiP-I Untersuchung wurde eine Wiederteilnahme von 28,8% erreicht. In der Gruppe der Nichtteilnehmer wird dabei unterschieden zwischen Personen, die nicht geantwortet (N=3890) oder die Einwilligung zu Nachuntersuchungen (N=82) revidiert haben.

Die Teilnehmerquoten aus den einzelnen Jahren der SNiP-I Studie variierten (Tabelle 2). Teilnehmer aus den ersten Jahren nahmen seltener an der Follow-up Untersuchung teil als Teilnehmer aus den letzten Jahren. So konnte eine Teilnahmesteigerung von insgesamt 8% im Zeitraum von 2002 (25.3%) bis 2008 (33.9%) verzeichnet werden. Die einzige Ausnahme bildet dabei das Jahr 2006, in dem die Teilnahmerate im Vergleich zum Vorjahr geringer ausfiel (siehe Tabelle 2).

Jahr	Teilnehmer SNiP-I-Follow up^c
2002^a	25.3%
2003	26.0%
2004	28.1%
2005	30.7%
2006	27.7%
2007	31.1%
2008^b	33.9%

Tabelle 2: Verteilung der Teilnehmerraten im SNiP-I-Follow up über die individuellen Studienjahre.

^aFebruar 2002 - Dezember 2002

^bJanuar 2008-November 2008

^cTeilnehmer und Nichtteilnehmer addieren sich zu 100% pro Studienjahr

Jeder Teilnehmer konnte sich für das Ausfüllen des Fragebogens online oder in Papierform entscheiden. Die große Mehrheit (80%) wählte die Papier-Version des Fragebogens.

3.1. Repräsentativität: Teilnehmer-/Nichtteilnehmer Untersuchung zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung

In der Teilnehmer-/Nichtteilnehmer Untersuchung wurden neonatale und mütterliche Parameter verglichen. Die neonatalen Parameter wie Geschlecht, Frühgeburtlichkeit (<37SSW) und Geburtsgewicht unterschieden sich zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern nicht. Nur der Parameter „Aufnahme auf die Neonatologische-Station“ zeigte mit 21.5% vs. 24.1% einen Unterschied.

Im Gegensatz dazu gab es im Vergleich der maternalen Faktoren mehrere Differenzen zwischen den Gruppen Nichtteilnehmer und Teilnehmer. So waren die wieder teilnehmenden Mütter insgesamt älter zum Zeitpunkt der Erstteilnahme (28.9 Jahre vs. 26.9 Jahre), höher gebildet (Schulbildung über 10 Jahre 42.7% vs. 27.3%) und vermögender (Äquivalenzeinkommen 1318€ vs. 1023€). Weiterhin waren die Wieder teilnehmer seltener rauchend in der Schwangerschaft (8.75% vs. 23.6%) aber öfter Alkoholkonsumierend während der Schwangerschaft (24% vs. 21%) und erklärten sich häufiger bereit, ihr Kind zu stillen (93% vs. 89.8%). Kein signifikanter Unterschied bestand dagegen in den Kategorien „BMI vor der Schwangerschaft“ und Gestationsdiabetes.

3.2. Charakteristika der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Weiterhin wurde ein Profil der Teilnehmer der Follow-up Untersuchung erstellt. Die Kinder waren im Mittel 12 Jahre alt. Das Alter der Mütter betrug im Mittel 40 Jahre, sie hatten einen BMI von 24,2 und ein äquivalentes Einkommen von 1588€. Der Großteil (66%) war verheiratet, und 23,4% waren aktive Raucher. Die Raucherquote der Teilnehmer stieg um 14% von Baseline zum Follow-up an. Im Vergleich zum SNIp-I lag nun eine BMI Steigerung von 22.4 auf 24.2 vor sowie ein erhöhtes Nettoeinkommen von +262€. Weiterhin ist die Rate der verheirateten Frauen von 37% auf 66% gestiegen und die Rate von Single Frauen von 58% auf 7% gefallen.

Im SNIp-I-Follow-up wurden keine neuen Bioproben von den Probanden generiert. Aus der SNIp-I Basisuntersuchung sind von 82,6% (n = 4794) EDTA Plasma, von 83,4% (n = 4839) DNA aus dem Nabelschnurblut und von 80,3% (n = 4657) Plazentaprobe vorhanden. Für die Teilnehmer am Follow-Up sind bei 78% EDTA-Plasmaprobe aus Nabelschnurblut und bei 71% Plazentaprobe vorhanden.

4. Diskussion

4.1. Allgemeine Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde eine Wiederteilnahme von 28.8% beschrieben [24]. Diese Zahl erscheint zunächst klein. Allerdings ist sie umgerechnet in eine Deckungsrate durchaus mit anderen Geburtskohortenstudien vergleichbar (siehe Abb.4). So liegen die Deckungsraten von Ulmer SPATZ und Odense Child auch bei ca. 20%. Lediglich Generation R hat eine bessere Rate von 43%-48% erreicht. Auf weitere Vergleiche zwischen den Studien wird im Verlauf näher Bezug genommen.

Geburtskohorte	Jährliche Geburtsraten in den Studienregionen ¹	Teilnehmer pro Jahr (Mittelwert) ²	Deckungsrate der Basisuntersuchung	Deckungsrate der Nachuntersuchung	Literatur
SNiP	1250	780	69%	20%	[23]
LIFE Child ³	6600	116	2%	1%	[25,26]
UlmerSPATZ	2610	1006	40%	21-24%	[27-29]
Generation R	4300	2440	56%	43-48%	[21,22]
Odense Child	2200	850	39%	18%	[17,30]

Tabelle 3: Deckungsraten verschiedener Studien in der Basis- und Nachfolgeuntersuchung

¹ Gerundete Zahlen aus der Literatur

² Gesamtteilnehmerzahl dividiert durch Anzahl der Studienjahre

³ Status von 2015.

Weiterhin konnte eine Verschiebung der erneuten Teilnehmer zu höherem sozioökonomischem Status festgestellt werden. Die Teilnehmer wiesen einen höheren Schulabschluss und ein höheres Einkommen auf und waren zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung im Schnitt älter. Ebenso waren Variablen des Verhaltens verändert.

Die Verschiebung zum höheren sozioökonomischen Status zeigt sich in einer erhöhten Rate des Alkoholkonsums und einer niedrigeren Rate von Rauchern. Diese Verschiebung auch ist in anderen Studien aufgetreten und beschrieben [17].

Eine Besonderheit stellte jedoch eine allgemein erhöhte Raucherquote unter den Teilnehmern da, die im Gegensatz zur abfallenden Raucherquote deutschlandweit steht [31]. Diese Entwicklung ist als regionale Abweichung Ostvorpommerns zum

Rest der Republik zu deuten [32]. Der Zusammenhang zwischen höherem Einkommen und erhöhtem Alkoholkonsum ist dagegen überregional beobachtet und beschrieben worden [33].

Weiterhin aufgefallen war die überwiegende Teilnahme über die Papierversion des Fragebogens (80%) im Gegensatz zur online Beantwortung. So scheint der Vorgang des einloggens als ein größerer Zeitaufwand erschienen zu haben, als das manuelle Ausfüllen. Außerdem könnte das in der Hand halten des Fragebogens eine größere Aufforderung zur Teilnahme darstellen, als zu einem späteren Zeitpunkt die online Version aufzurufen.

4.2. Stärken der Studie

Mit Durchführung der Follow-up-Studie konnten zusätzlich zu den Querschnittsdaten der Basisuntersuchung nun Längsschnittsdaten erhoben werden, sodass eine Betrachtung der Population im zeitlichen Verlauf möglich wird. Es wird eine ländliche Region beobachtet, in der die größte Stadt ca. 60.000 Einwohner hat. Viele andere Studien finden in Großstädten mit Einwohnerzahlen ab 126.000 (Ulm) statt [34]. Ein weiterer Vorteil ist die Überlappung der Studie SNIIP mit der großangelegten Studie „Study of Health in Pomerania“ (SHIP). Diese findet in derselben Studienregion seit 1997 statt und generiert gesundheitliche, soziale und ökonomische Daten des Erwachsenen in Ostvorpommern. Somit sind Vergleiche zwischen Gesundheit und Risikofaktoren von Schwangeren mit der lokalen Population möglich.

4.3. Schwächen der Studie

Es ist ein bekanntes Problem, dass Teilnehmerzahlen besonders bei populationsbasierten Längsschnittstudien im Verlauf immer weiter absinken. In einem Cochrane Review [35] wurden Methoden beschrieben, die für eine langfristig hohe Teilnehmerzahl sorgen können, wie zum Beispiel finanzielle Anreize oder das Benutzen von vorfrankierten Umschlägen. Viele dieser Punkte wurden beim SNIIP-I-Follow-up umgesetzt. Daneben müssen jedoch weitere Faktoren diskutiert werden, die im Zusammenhang mit der trotz aller Bemühungen niedrigen Teilnehmerrate stehen könnten. Die lange Zeit zwischen SNIIP-I und SNIIP-I-Follow-up von 8-13 Jahren könnte eine

Erklärung für die niedrige Teilnahmerate sein, was sich auch an den niedrigeren Teilnehmerzahlen der ersten Studienjahre zeigt. Auch die niedrige Einwohnerdichte der Studienregion könnte das Publizieren der erneuten Befragung erschwert haben. Die Distanz von Wohnort bis zum Studienzentrum in Greifswald konnte bis zu 50 km betragen. Dies machte eine Werbung, die viele Menschen erreicht, schwieriger als in Großstädten. So wurden zum Beispiel Poster oder Broschüren nur von wenigen Teilnehmern zur Kenntnis genommen. Weiterhin beträgt in Greifswald der Einwohneranteil von Studenten ca. 20%. Die Wegzugsquote nach dem Studium ist dabei recht hoch, sodass junge Familien den Studienort nach dem Abschluss verlassen und damit eine regionale Studie für sie an Bedeutung verliert.

4.4. Vergleich

Nachdem die Stärken und Schwächen der SNIIP Studie dargestellt sind, werden nachfolgend die Unterschiede zu anderen wichtigen Kinder- und Geburtskohorten herausgestellt. Der Vergleich findet mit den Geburts- und Kinderkohortenstudien KIGGS und Generation R statt.

Die KIGGS Studie ist im Gegensatz zu SNIIP keine Geburtskohorte, da die Rekrutierung erst nach der Geburt erfolgt. Auch die Populationsbasiertheit unterscheidet sich, indem keine begrenzte Population, sondern ganz Deutschland befragt wurde. Dazu wurden im Verhältnis zur Einwohnerdichte aus dem Melderegister Personen ausgelost. Somit stellt KIGGS einen Überblick über Deutschland dar, aber nicht über eine konkrete Region, wie bei SNIIP. Die Wiederteilnahmeraten liegen bei ca. 40%, jedoch ist eine Deckungsrate nicht beschreibbar, da die Teilnehmerzahl zu gering zur Gesamtpopulation ist.

Generation R lässt sich dagegen vom Aufbau gut mit SNIIP vergleichen. Auch hier wurde eine begrenzte Region gewählt, die Stadt Rotterdam. Hier handelt es sich jedoch um eine Großstadt und keine ländliche Region (ca. 600.000 Einwohner) [15]. Die Vorteile dieser Studie liegen im aufwändigen Rekrutierungsverfahren. Die Frauen wurden schon in der Schwangerschaft in die Studie eingeschlossen und über die Vorsorgeuntersuchungen in der Schwangerschaft und später durch Untersuchungen

des Kindes permanent an die Studie erinnert. Außerdem wurden die Erhebungen ebenfalls in das Gesundheitssystem eingebettet, sodass der zusätzliche Mehraufwand für die Familien gering gehalten wurde. Dies könnte einen Grund für die guten Teilnehmerzahlen darstellen.

5. Zusammenfassung und Aussicht

Das SNIp-I-Follow-up ist die erste Nachuntersuchung der SNIp-I Studie im Nordosten von Deutschland. Mit einer Teilnehmerate von 28.8% und einer Deckungsrate von 20% zeigt sich eine ähnliche Wiederteilnehmerate wie in anderen Geburtskohorten. Die Probandinnen, die mit ihren Kindern erneut teilnahmen, wiesen einen höheren sozioökonomischen Status als die nicht Wiederteilnehmer auf. Aufgrund der hohen Populationsbasiertheit in der Basisuntersuchung konnten zahlreiche Datensätze weitergeführt und mit neuen medizinischen, epidemiologischen und sozioökonomischen Daten vervollständigt werden.

Eine zweite Geburtskohorte (SNIp-II) wurde 10 Jahre nach SNIp-I von 2013 bis 2017 rekrutiert. Die Nachuntersuchungen zu dieser Kohorte, mit einem modifizierten Fragebogen, fanden im Alter von 2-5 Jahren in zwei Wellen in den Jahren 2018 und 2019 statt.

Literaturverzeichnis

- 1 *Popova S, Lange S, Probst C et al.* Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health* 2017; 5(3): e290-e299
- 2 *McEvoy CT, Spindel ER.* Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. *Paediatric respiratory reviews* 2017; 21: 27–33
- 3 *Aucott L, Bhattacharya S, McNeill G, Turner S.* Differences in Body Mass Index between Siblings Who Are Discordant for Exposure to Antenatal Maternal Smoking. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2017; 31(5): 402–408
- 4 *Siddiqui A, Azria E, Howell EA, Deneux-Tharaux C.* Associations between maternal obesity and severe maternal morbidity: Findings from the French EPIMOMS population-based study. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2018 // 2019; 33(1): 7–16
- 5 *Ball SJ, Jacoby P, Zubrick SR.* Socioeconomic status accounts for rapidly increasing geographic variation in the incidence of poor fetal growth. *International journal of environmental research and public health* 2013; 10(7): 2606–2620
- 6 *Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J et al.* Impact of Low Maternal Education on Early Childhood Overweight and Obesity in Europe. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2016; 30(3): 274–284
- 7 *Adams Waldorf KM, McAdams RM.* Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction (Cambridge, England)* 2013; 146(5): R151-62
- 8 *Völzke H.* Study of Health in Pomerania (SHIP). Konzept, Kohortendesign und ausgewählte Ergebnisse. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2012; 55(6-7): 790–794
- 9 *Barker DJP.* The origins of the developmental origins theory. *Journal of internal medicine* 2007; 261(5): 412–417
- 10 *Barker DJP.* The developmental origins of well-being. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 2004; 359(1449): 1359–1366
- 11 *Logan CA, Thiel L, Bornemann R et al.* Delivery Mode, Duration of Labor, and Cord Blood Adiponectin, Leptin, and C-Reactive Protein: Results of the Population-Based Ulm Birth Cohort Studies. *PloS one* 2016; 11(2): e0149918
- 12 *Heinrich J, Bruske I, Schnappinger M et al.* Die zwei deutschen Geburtskohorten GINIplus und LISAplus. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2012; 55(6-7): 864–874
- 13 *Brandstetter S, Toncheva AA, Niggel J et al.* KUNO-Kids birth cohort study: Rationale, design, and cohort description. *Molecular and cellular pediatrics* 2019; 6(1): 1

- 14 Kurth B-M, Kamtsiuris P, Holling H et al. The challenge of comprehensively mapping children's health in a nation-wide health survey: Design of the German KiGGS-Study. *BMC public health* 2008; 8: 196
- 15 Jaddoe VWV, van Duijn CM, Franco OH et al. The Generation R Study: Design and cohort update 2012. *European journal of epidemiology* 2012; 27(9): 739–756
- 16 Fraser A, Macdonald-Wallis C, Tilling K et al. Cohort Profile: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children: ALSPAC mothers cohort. *International journal of epidemiology* 2013; 42(1): 97–110
- 17 Kyhl HB, Jensen TK, Barington T et al. The Odense Child Cohort: Aims, design, and cohort profile. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2015; 29(3): 250–258
- 18 Lange M, Butschalowsky HG, Jentsch F et al. Die erste KiGGS-Folgebefragung (KiGGS Welle 1): Studiendurchführung, Stichprobendesign und Response. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2014; 57(7): 747–761
- 19 Mauz E, Lange M, Houben R et al. Cohort profile: KiGGS cohort longitudinal study on the health of children, adolescents and young adults in Germany. *International journal of epidemiology* 2019(0): 1–12
- 20 Koch-Institut R. *Journal of Health Monitoring* | 1/2018 | KiGGS Welle 2 – Erste Ergebnisse 2018: 0–151
- 21 Kooijman MN, Kruithof CJ, van Duijn CM et al. The Generation R Study: Design and cohort update 2017. *European journal of epidemiology* 2016; 31(12): 1243–1264
- 22 Jaddoe VWV, Mackenbach JP, Moll HA et al. The Generation R Study: Design and cohort profile. *European journal of epidemiology* 2006; 21(6): 475–484
- 23 Ebner A, Thyrian JR, Lange A et al. Survey of Neonates in Pomerania (SNiP): A population-based birth study--objectives, design and population coverage. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2010; 24(2): 190–199
- 24 Kantorzcyk E, Domanski G, Lange AE et al. Survey of Neonates in Pomerania (SNiP): Study design and cohort update. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2020; 34(2): 204–213
- 25 Stadt Leipzig, Amt für Statistik und Wahlen. *Daten und Informationen* 2017
- 26 Poulain T, Baber R, Vogel M et al. The LIFE Child study: A population-based perinatal and pediatric cohort in Germany. *European journal of epidemiology* 2017; 32(2): 145–158
- 27 Braig S, Weiss JM, Stalder T et al. Maternal prenatal stress and child atopic dermatitis up to age 2 years: The Ulm SPATZ health study. *Pediatric allergy and immunology official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2017; 28(2): 144–151
- 28 Braig S, Urschitz MS, Rothenbacher D, Genuneit J. Changes in children's sleep domains between 2 and 3 years of age: The Ulm SPATZ Health Study. *Sleep medicine* 2017; 36: 18–22

- 29 *Genuneit J, Brockmann PE, Schlarb AA, Rothenbacher D.* Media consumption and sleep quality in early childhood: Results from the Ulm SPATZ Health Study. *Sleep medicine* 2018; 45: 7–10
- 30 *Lind DV, Main KM, Kyhl HB et al.* Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: A cohort study of 1027 mother-child pairs. *Human reproduction (Oxford, England)* 2017; 32(1): 223–231
- 31 *Solar, Saskia - LS4 BMG.* Pressemitteilung des BMG 2017
- 32 *Völzke H, Neuhauser H, Moebus S et al.* Rauchen: Regionale Unterschiede in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103(42): 2784–2790
- 33 *Nicolas R. Ziebarth, Markus M. Grabka.* In Vino Pecunia? The Association between Beverage-Specific Drinking Behavior and Wages. *Deutsches Institut für Wirtschaftsforschung* 2008: 1–39
- 34 *Stadt Ulm.* Bevölkerungsstand 2018; 2018: 25–44
- 35 *Edwards P, Roberts I, Clarke M et al.* Increasing response rates to postal questionnaires: Systematic review. *BMJ (Clinical research ed.)* 2002; 324(7347): 1–9

Zusammenfassung

Eine Vielzahl von Faktoren kann die Entwicklung des Kindes vor und nach der Geburt beeinflussen. Um diese Faktoren zu detektieren, wurde die Studie Survey of Neonates in Pomerania, im Nordosten von Deutschland, initiiert.


Von 2002 bis 2008 fand die Basisuntersuchung (SNiP-I) statt. Auf die gute Teilnehmermerrate von 75% konnte mit der Nachuntersuchung (SNiP-II-Follow-up) aufgebaut und die Querschnittsstudie zu einer Längsschnittstudie umgewandelt werden. Die nun 9- bis 16-jährigen Kinder und Jugendlichen und deren Eltern wurden erneut zu Themen der körperlichen und seelischen Gesundheit, zu sozioökonomischen- und Umweltfaktoren in Form eines selbstauszufüllenden Fragebogens befragt. Es wurden im Gegensatz zur SNiP-I Untersuchung keine Bioproben genommen.

Die Nachuntersuchung fand von Dezember 2016 bis Juli 2017 statt. Es wurde eine Wiederteilnahmerate von 28.8% (1665 von 5725) und eine Deckungsrate von 20% erreicht. Wie in anderen Nachuntersuchungen im Rahmen von Geburtskohorten ist eine Verschiebung zu höherem sozioökonomischen Status festgestellt worden: die Frauen waren älter, gebildeter und hatten ein höheres Einkommen.

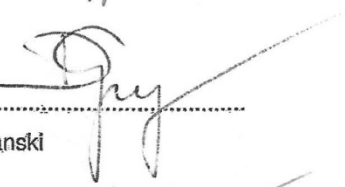
Erklärung über Einzelanteil bei Gemeinschaftsarbeiten

1. Einleitung	E. Winhart
2. Material und Methoden	E. Winhart und G. Domanski
2.2.3 Statistische Analyse	T. Ittermann
3. Ergebnisse	E. Winhart und G. Domanski
4. Diskussion	E. Winhart


An der Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Studie SNiP-I-Follow-up waren mehrere Mitarbeiter eines Studienteams beteiligt. Herr Domanski übernahm dabei die Programmierung der Fragebögen und einen Großteil der Logistik. Frau Winhart war federführend in der Auswertung der Daten, half bei der Vervollständigung der Datenbank und arbeitete mit dem Statistiker Herrn Ittermann zusammen.

Unterschrift: .....

Elisa Winhart

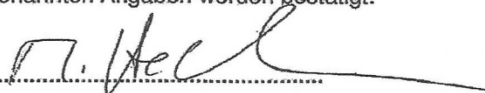
Unterschrift: .....

Grzegorz Domanski

Unterschrift: .....

Till Ittermann

Die oben genannten Angaben werden bestätigt:

.....

Name des*der Betreuenden

Publikation

Jan. 2020 Kantorczyk E, Domanski G, Lange AE, et al. Survey of Neonates in Pomerania (SNiP): Study design and cohort update. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* .2020;34:204–213.
<https://doi.org/10.1111/ppe.12645>

Survey of Neonates in Pomerania (SNiP): Study design and cohort update

Elisa Kantorczyk¹ | Grzegorz Domanski¹ | Anja Erika Lange¹ | Till Ittermann² |

Heike Allenberg¹ | Marek Zygmunt³ | Matthias Heckmann¹

1) Abteilung für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, 2) Institut für Community Medicine, Abteilung SHIP – Klinische epidemiologische Forschung, Universitätsmedizin Greifswald 3) Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsmedizin Greifswald

Die nachfolgende Arbeit zum Design des SNiP-I-Follow up wurde im Januar 2020 im Journal "Paediatric and Perinatal Epidemiology" veröffentlicht.



STUDY DESIGN ARTICLE



WILEY

Survey of Neonates in Pomerania (SNIp): Study design and cohort update

Elisa Kantorczyk¹ | Grzegorz Domanski¹ | Anja Erika Lange¹ | Till Ittermann² | Heike Allenberg¹ | Marek Zygmunt³ | Matthias Heckmann¹

¹Department of Neonatology and Pediatric Intensive Care, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany

²Institute for Community Medicine, Div. SHIP – Clinical Epidemiological Research, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany

³Department of Gynecology and Obstetrics, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany

Correspondence

Matthias Heckmann, Department of Neonatology and Pediatric Intensive Care, University Medicine Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Strasse, 17487 Greifswald, Germany.
Email: matthias.heckmann@med.uni-greifswald.de

Funding information

The SNIp-I study was financially supported by grants from the Federal Ministry of Education and Research (grant no. ZZ 96030, and NBL3 Program, grant no. 01 ZZ 0103), the Excellence Support Programme of the Federal State of Mecklenburg-Western Pomerania (grant no. UG 07 034), and the Epidemiological Study on Childhood Cancer and Malformations in the Vicinity of Nuclear Power Plants (Stsch 4493). The medical faculty of the Ernst Moritz Arndt University of Greifswald provided additional support in the form of a training grant to Dr Anja Erika Lange. The current analysis presented in this paper was performed without further external support.

Abstract

Background: The health status of newborns is a major concern for parents and medical personnel. Recent studies have provided increasing evidence that factors from the foetal and perinatal periods of life influence health later in life. The “Follow-up of the Survey of Neonates in Pomerania” (SNIp-I-Follow-up) is the first follow-up of the population-based birth cohort study, SNIp-I, established in north-east Germany. **Objectives:** The primary aim of SNIp-I-Follow-up study was the collection of longitudinal data on children and adolescents. The associations will be analysed between risk factors in pregnancy and the perinatal period and health status in infancy and later childhood.

Population: The population-based cohort study SNIp-I was conducted in Pomerania in north-east Germany between February 2002 and November 2008. All mothers from the SNIp-I birth cohort were recontacted when their children were from 9 to 15 years of age.

Design: The SNIp-I-Follow-up study was carried out between December 2016 and August 2017 and is a questionnaire-based survey.

Methods: Physical development, health status, and social behaviour (school and leisure behaviour) of children were analysed using a questionnaire comprising medical, epidemiological, and socio-economic data, associated health care risk factors, and life circumstances of newborns, children, and their parents.

Preliminary results: Out of 5725 children invited to participate in the SNIp-I-Follow-up study between December 2016 and August 2017, 29% (n = 1665) children participated in the SNIp-I-Follow-up study, providing data on 1665 mothers-child dyads. Responders had higher socio-economic status, especially in relation to maternal education status.

Conclusion: As a longitudinal birth cohort from rural Germany, the SNIp cohort will be a resource to address urgent research needs and contribute to overall population health.

Kantorczyk and Domanski are equally contributed to this study.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2020 The Authors. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* published by John Wiley & Sons Ltd.

KEYWORDS

child health, population-based birth cohort, SNIp, study design, Survey of Neonates in Pomerania

1 | BACKGROUND

There is increasing evidence showing the importance of the foetal and perinatal period for health later in life. Risk factors with adverse effects on the child's future health are alcohol consumption¹ and smoking during pregnancy,^{2,3} high pre-pregnancy BMI,⁴ low social status and low educational level of the mother,^{5,6} and maternal infectious diseases.⁷ These factors increase the risk of diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases in adolescence or adulthood.⁸ Therefore, improving population health requires the early identification of vulnerable groups and preventative health care and policies during pregnancy and in early infancy and childhood. Longitudinal population-based multipurpose birth cohort studies are an essential tool for researchers aiming to understand and mitigate the impact of early life circumstances on later health.

The Survey of Neonates in Pomerania (SNIp) is a population-based cohort study conducted in Pomerania in north-east Germany starting in 2002. The baseline assessment, carried out between February 2002 and November 2008, generated representative medical, epidemiological, and socio-economic data concerning public health, associated health care risk factors, and life circumstances of newborns, children, and their parents.⁹⁻¹¹ The broad spectrum of data on the prenatal, perinatal, and postnatal periods has allowed multiple data analyses focusing on clinically relevant topics, including preventive medical check-ups during pregnancy,^{12,13} health and health-related risk factors with regard to socio-economic background,¹⁴ and health risk factors and their associated outcome in infancy.^{15,16}

The SNIp-I-Follow-up study collects information on this cohort in childhood and adolescence in order to investigate the associations between biological, clinical, social, and health care factors in pregnancy and the perinatal period and later health. Also, given the paucity of data on the health of children and adolescents, in contrast to vast amounts of data available on adult health,¹⁷ the study aimed to provide data on the physical development, health status, and social behaviour (school and leisure behaviour) of children in the study area. This paper updates the study design and cohort profile after the first follow-up study of children aged 9-15 years from the original SNIp-I cohort using a comprehensive questionnaire.

2 | METHODS

The SNIp-I study recruited participants starting in February 2002 and continuing until November 2008. The study area comprised the

Synopsis**Study question**

The primary aim of SNIp-I-Follow-up study was the collection of longitudinal data on children and adolescents to analyse associations between risk factors in pregnancy and the perinatal period and their health status in infancy and later childhood.

What's already known

There is increasing evidence that risk factors in the foetal and perinatal periods influence health later in life.

What this study adds

The Follow-up of the Survey of Neonates in Pomerania (SNIp-I-Follow-up) is the first follow-up of the SNIp-I population-based birth cohort study in north-east Germany. We observed a bias towards higher socio-economic status among responders, especially in relation to maternal education status. These data will enable research on the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypotheses in a rural part of Germany.

entire region of "Ostvorpommern" (Figure 1),⁹ a geographic area of 1962 km² with 162 500 residents and approximately 1250 births per year. The region included three maternity hospitals (Anklam, Wolgast, and Greifswald) and is located in north-east Germany within the federal state of Mecklenburg-West Pomerania that belonged formerly to the German Democratic Republic. All mothers who were permanent residents in the study area at the time of delivery and gave birth during the study period in one of these three maternity units were included in the study. Home births comprised <5% of all births. With a registration of 95% and a first-participation rate of 75% of all deliveries in the study area, the collected data are population-based and described in detail the population in north-eastern Pomerania.⁹

Data collected in the SNIp-I study at the time of birth come from questionnaires administered to mothers, medical files, and biological samples. Mothers provided information using self-administered questionnaires or were interviewed by study staff in a standardised face-to-face interview. In addition, data from the mothers' and newborns' medical records, prenatal booklets, mothers' delivery records,

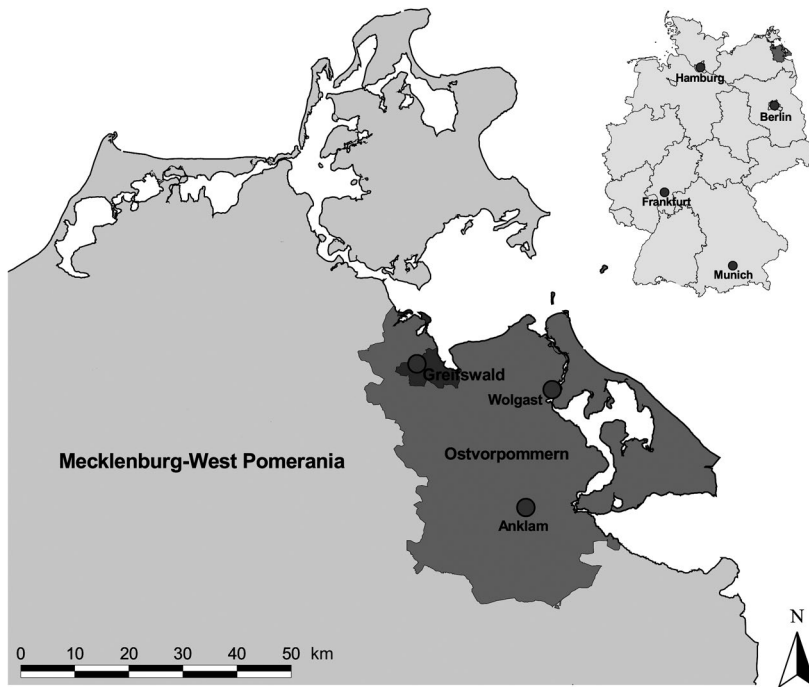


FIGURE 1 Study region of “Ostvorpommern” with the location of paediatric hospitals (from Ebner et al⁹). The study area was defined by zip codes 17389-17999

and newborn hospital records were included in the database. Biological samples included cord blood and DNA, as well as placental tissue specimens. Other details regarding the SNIp-I cohort have been previously described.⁹

3 | SNIp-I-FOLLOW-UP

The SNIp-I-Follow-up study was carried out between December 2016 and August 2017. Data were collected by a self-administered questionnaire that could be answered electronically using a Web-based application or via paper-based questionnaire. Invitation letters were sent to mothers who participated in the SNIp-I study and agreed to be contacted for any follow-up study. Each questionnaire contained the same 140 questions in the same sequence. There was only a single questionnaire to be filled in. The average time needed to complete a questionnaire by respondents was estimated to be about 20 minutes. At the end of the form, participants were invited to provide short feedback about the time needed to fill out the questionnaire and questions that they felt uncomfortable answering. Neither linked data from medical records nor biospecimens were collected during the SNIp-I-Follow-up.

Table 1 summarises the topics that were included in the questionnaire with relevant definitions. These included the development, growth, and health status of the child; the environmental, social, and economic factors influencing the child's development; and the family environment and mother's satisfaction with her current life situation.

The questionnaire was harmonised with the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents Study (KiGGS) in order to enable comparative data analyses.¹⁷ According to the original paper describing the design of the

KiGGS-Study,¹⁷ the KiGGS-Study interview and examination survey was conducted from May 2003 to May 2006 by the German Ministry of Health (Robert Koch Institute). We received permission to use selected questions from the KiGGS questionnaires regarding the child's development and socio-economical parameters.

3.1 | Ethics approval

The design of the baseline SNIp-I study was reviewed and approved by the Ethics Committee at the University Medicine Greifswald (Reg.-Nr III UV 20/00). Written informed consent was obtained from all women who agreed to participate in the study. Additional permission for future contact and data linkage was sought from all study participants at the time of initial consent. In cases of legally minor mothers (ie age <18 years), additional signatures were required from the newborn's and mother's legal caregivers. The content and design of the SNIp-I-Follow-up study was reviewed and approved by the Ethics Committee at the University Medicine Greifswald (BB 020/16).

3.2 | Acquisition of participants

First invitation letters were sent to participants from the baseline cohort ($n = 5725$) between December 12 and 20, 2016 (Figure 2). The number of participants ($n = 4783$) published in the original paper by Ebner⁹ included participants from the main phase of the SNIp-I study from March 2003 to November 2008, while we also included participants from the pilot phase lasting from May 2002 to February 2003.

TABLE 1 Detailed information on the content of the questionnaire sent to participants of the SNiP-I-Follow-up

Topic	Content	Further definition
Child		
Child's growth and development from the birth until survey*	Medical screening examinations	Participation in preventive examinations (U1-J1), according to recommended schedule, including its date, but without recording any medical findings
	Medical consultations within last 12 mo (other than dentist)	If child got a medical consultation within last 12 mo
	Weight and height	Actual child's weight and height used further to calculate secondary variables, for example BMI, percentiles for weight and height, etc
Child's health status*	Visual aids	If child uses any visual aids, and since when
	Hearing impairment	Does child suffer from any hearing losses
	ADHD	Does child suffer from attention disorder and hyperactivity
	Headache	Occurring of headache during last three months, type of applied therapy
	Allergies	Whether child suffers from any allergy or not, and if, what kind of allergy (hay fever, atopic eczema, allergic asthma, allergy to animal hairs, drugs or other substances)
	Faint	Whether child was unconscious within last 12 mo or not
	Heart diseases	Whether child suffers from cardiac murmur, ventricular septal defect, atrial septal defect
	Chronic diseases	Information asked here is a checklist, not official diagnoses according to ICD-10 system, for example coeliac disease, anorexia nervosa, diabetes mellitus, hypertension, epilepsy
	Accident(s) with last 12 mo	Whether child was involved in any accident (home, school, leisure time) or not
	Dental hygiene	Frequency of daily dental hygiene, type of used toothpaste, frequency of visit by a dentist
Estimation of the child's well-being*	Child's physical well-being	Perception of physical well-being during last seven days, like filling sick, tired, or having power and endurance (assessment done by mother)
	Child's mental well-being	Perception of mental well-being, like (assessment done by mother)
	Child's self-esteem	(assessment done by mother)
	Child's relations within the family	(assessment done by mother)
	Child's friendship	(assessment done by mother)
	Child's perception of the school	(assessment done by mother)
School*	Type of school attended by child	Elementary school, secondary school (Hauptschule, Realschule, or Gymnasium), other type of school, incl. Waldorf school or schools for children with mental or physical disabilities
	Child's performance at school	Skipping or repeating a grade
Child's recreational activity*	Sport	School mark for sport, satisfaction of parents with child's sport performance
	Outdoor activities	Frequency of exercising sport in or outside a sport association
	Indoor activities	Time spent watching TV, playing computer, videogames, game console, using smartphone
Contact with animals*	Pets	Type of pet kept at child's home (dogs, cats, birds, aquatic animals, reptiles, others)
	Farm animals	Contact with farm animals during last 12 mo (horses, cattle, pigs, poultry, others)
Nutrition*	Breast feeding	Whether child was breast fed, and if, for how long
	Infant food and infant milk	When mother started to give infant food and infant milk
	Special nutrition	Whether child receive currently a special nutrition, for example vegetarian, no eggs, no beef, poultry, or pork meat
	School meal	Participation in and satisfaction from school dinner

(Continues)



TABLE 1 (Continued)

Topic	Content	Further definition
Smoking and alcohol consumption*	Smoking	Child's smoking behaviour (yes/no), smoking in the presence of child (passive smoking)
	Alcohol consumption	Child's alcohol consumption (yes/no)
Life circumstances*	Place of residence of the child	Living with their parents/grandparents/single parent/ foster parents
Mother/father or cohabitee		
Health status*	Allergies ^V	Whether mother suffers from any allergy or not, and if, what kind of allergy (hay fever, atopic eczema, allergic asthma, allergy to animal hairs, drugs, or other substances)
	Weight and height ^V	Actual mother's weight and height used further to calculate secondary variables, for example BMI
Social environment*	Support received by mother during pregnancy	List of usual support offered in Germany to mothers during pregnancy, incl. visits of local midwife, participation in antenatal classes
	Support received by mother after delivery	List of usual support offered in Germany to mothers after delivery, incl. postnatal visits of local midwife, postnatal physical exercises, early support to child, financial support offered to mother, affirmation as mother by family, and friends
	Childcare before school	Child care before entering school, for example exclusively within family, nanny, kindergarten, other forms
	Smoking ^V	Smoking behaviour (daily, occasionally, never); indoor smoking in the presence of child
	Sleeping quality ^V	Assessed for last 4 wk; reasons for bad sleep: lack of comfortable breathing, too low or too high temperature, bad dreams, pain; using sleep inducing drugs
Life circumstances*	Marital status ^V	Mode of partnership
	Housing situation	Size of house/flat, mould in house/flat
	Number of persons in household	Family size of household
	Life satisfaction	Satisfaction with family, health, relationship, professional status, income (question from SOEP using a 7-level Likert scale)
Socio-economic data*	Graduation level ^V	Highest graduation level obtained by parents
	Professional position ^V	Occupation held by parents
	Household income ^V	Total available monthly income, taxes, and social security contributions excluded
	Type of employment ^V	Full time/part time; participation in standby duty and shift work
Resume	Uncomfortable questions	Questions that may be unsavoury to or unpleasant to be answered by a respondent
	Comments	Any additional information provided by parents (free text)
	Effort needed to fill in the questionnaire	Opinion on the burden connected with participation in the study

Note: All information was collected from a single questionnaire. Information regarding the perinatal period was asked retrospectively. Parents were invited to fill in the questionnaire together with their children.

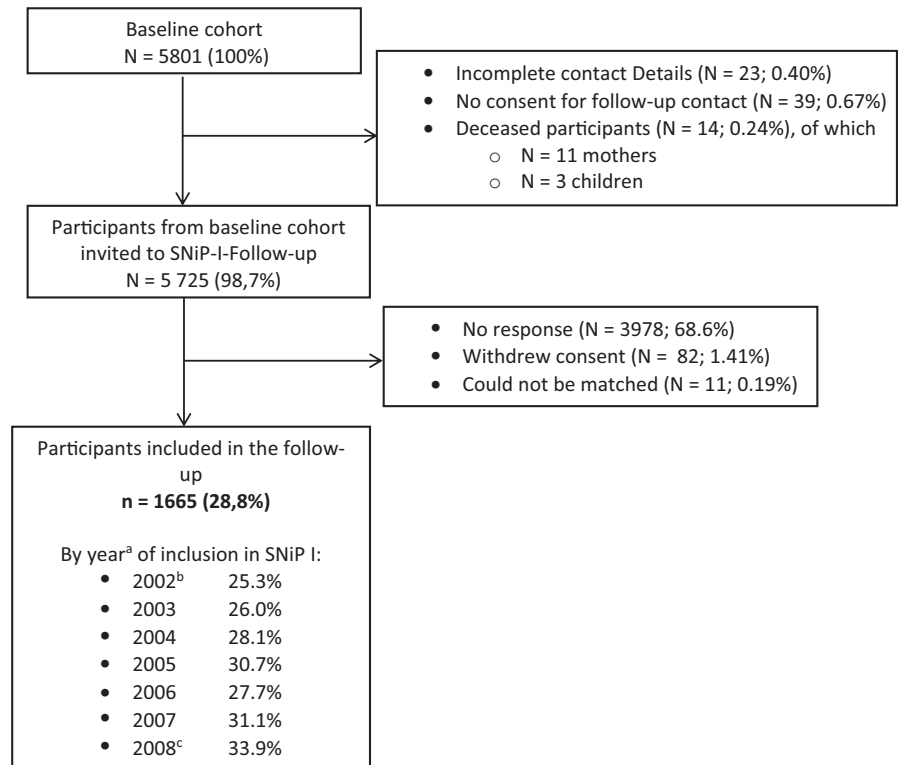
*Topics harmonised with KiGGS survey.

^VQuestions also related to child's father or mother's cohabitee. It was left to mother's discretion who has answered questions regarding child's father or cohabitee.

Each participant received a cover letter that included log-in details to access an online questionnaire, a printed questionnaire, detailed information about the study, and a consent form. In March 2017, 12 weeks after the first invitation, a reminder was sent to all persons who did not return a completed questionnaire, to fill out a questionnaire online, or withdraw their written consent from the SNIPI study. People who did not respond to the original invitation or the first reminder by the end of March 2017 or whose

letters were undeliverable were phoned by study staff in April 2017 and invited to participate in the follow-up study. The telephone call consisted of a short introduction of the person calling and the reason for the call (ie no previous participation or letter undeliverable due to incorrect address), followed by a request to participate. If the answer was positive, the mother's address and name were checked and corrected, if necessary. If the mother decided against participating, she was marked as a non-participant

FIGURE 2 Selection process and participant enrolment during the SNIp-I-Follow-up study. We have included not only participants from the main phase of the SNIp-I study (from March 2003 to November 2008), but also from the pilot phase (from May 2002 to February 2003). Therefore, the number of participants in our study is larger the number presented by Ebner et al.⁹ ^aData are the percentage of participants from the SNIp-I baseline who completed the SNIp-I-Follow-up survey. ^bFebruary 2002–December 2002. ^cJanuary 2008–November 2008



in the database. No telephone interviews were conducted. A final reminder was sent in July 2017 to participants who had not responded to the first invitation or the first reminder. We assumed that any study-related material sent in December 2016 was thrown away; therefore, we sent a cover letter that included log-in details, an information leaflet about the study, and another printed questionnaire.

To increase participation rates and to increase knowledge about the study and its visibility, SNIp-I-Follow-up study was accompanied by advertising efforts in the local newspapers, on the Internet, and on social media. Information about the progress and importance of the study was provided at regular intervals, in both the regional newspapers and Internet-based media. Information booklets and posters about SNIp-I-Follow-up were also displayed by resident paediatricians across the study area. As an incentive, we also held a drawing for five high-end tablet computers among all participants.

3.3 | Statistical analysis

Data from the SNIp-I and SNIp-I-Follow-up studies were stored in separate databases to ensure non-traceability of the data. To conduct statistical analyses, the individual data records were matched using an identifier common to both databases. Out of the total records, 11 could not be matched and were excluded from the statistical analysis, leaving 5714 individual data records (Figure 2).

For the description of the baseline and follow-up samples, continuous data were reported as the median with 25th and 75th

percentiles; categorical data were expressed as the absolute number and percentage. Chi-square tests were used to compare frequencies and the Wilcoxon test to compare medians. All analyses were carried out in Stata 14.1 (Stata Corporation).

4 | RESULTS

The scheme of the SNIp-I-Follow-up study, including number of participants at baseline and follow-up, is given in Figure 2. From the SNIp-I baseline cohort, surviving participants who had provided consent for further contact at the time of enrolment and for whom contact details were available were eligible to be recontacted or a total of 5725 children between 9 and 14 years of age and their mothers. The response rate was 28.8%, based on the total number of participants of the original SNIp-I study. The term non-responders describes people who received invitations and did not return the questionnaire as well as people for whom invitations could not be delivered. Non-responders could be divided into two main groups: those who did not answer ($n = 3980$) and those who withdrew their written consent ($n = 82$). The distribution of response rates varied across individual study years (Figure 2). Mothers from the early years of SNIp-I participated less frequently in the SNIp-I-Follow-up. Only one-fourth women recruited in 2002 participated in the SNIp-I-Follow-up, whereas one-third recruited in 2008 participated. The year 2006 represents the only exception from this pattern, with a lower response than for the previous years. All invited participants had a choice to respond using a paper-based or Web-based version of the survey. A vast majority, more than 80%, answered by paper survey.



4.1 | Responder and non-responder analysis of SNIp-I-Follow-up

Detailed results of the responder and non-responder analysis of the SNIp-I-Follow-up study at baseline are given in Table 2. Out of four neonatal parameters selected for comparison, only one, admission to neonatal care unit, differed between participants and non-responders. Neither birthweight, nor sex nor the rate of preterm birth (<37 weeks) differed significantly between participants and non-responders. No differences were observed for mothers pre-pregnancy BMI or prevalence of GDM, but other maternal characteristics differed: mothers of participants in the SNIp-I-Follow-up study were older, had higher available monthly income and educational status, were less likely to smoke during pregnancy, and had more frequently declared their intentions to breast feed compared to mothers of non-responders.

Table 3 shows demographic data of the SNIp-I-Follow-up sample. Mothers taking part in the SNIp-I-Follow-up study were 40 years old (median), and their children were 12 years old. In line with increased maternal age, we observed increases in their BMI from 22.4 to 24.2 at the median age of 29 and 40 years, respectively (Tables 2 and 3). Equivalent net income was higher by 262 Euros by the time of the SNIp-I-Follow-up study, roughly reflecting the inflation rate between 2006 and 2017. We observed substantial changes in maternal marital status. The percentage of married women increased from about 37% (SNIp baseline) to almost 69% (SNIp-I-Follow-up). At the same time, the fraction of single women decreased from 58% (SNIp baseline)⁹ to 7% (SNIp-I-Follow-up). The smoking rate increased from 8.8% of women at the SNIp baseline (Table 2) to more than 23% for women taking part in the SNIp-I-Follow-up study.

4.2 | Biospecimen collection rate at baseline

Biospecimens were collected only during the baseline study. The biobank includes samples of EDTA plasma (n = 4794; 82.6% of all children) and DNA (n = 4839; 83.4% of all children) isolated from cord blood and samples of placental tissue (n = 4657; 80.3% of all children). Those biospecimens collected at baseline were available for 78% (EDTA plasma n = 1300, child DNA n = 1300) and 71% (placental tissue, n = 1183) of the participants who completed the SNIp-I-Follow-up. Recently, we prepared a series of analyses of plasma derived from the EDTA-cord blood using a 1H-NMR-based measurements: lipoprotein profiling (Apo-A1, Apo-A2, Apo-B, LDL particle, cholesterol) and metabolic profiling (amino acids and derivatives, selected drugs and vitamins, keto acids, purines, pyridines, pyrimidines and their derivatives, selected sugars and their derivatives).

4.3 | Data access

Data and biospecimens are available upon request and free of charge. The full data are not freely available to respect the

confidentiality of the participants, ensure data integrity, and avoid scientific overlap between projects. However, this data repository allows any researcher to register and apply for access. Research proposals will be subjected to review by the Community Medicine Steering Committee and approval by institutional research ethics boards. Additional details and contact information are available on the study website at http://www2.medizin.uni-greifswald.de/kind_med/index.php?xml:id=759. The website provides a data dictionary and online application tools for accessing the data.

5 | COMMENT

5.1 | Principal findings

Of the original baseline cohort, 28.8% participated in the SNIp-I-Follow-up study. Participants in the follow-up study had higher educational levels, higher available incomes, and were older at the time of their enrolment in the baseline study. This shift in socio-economical parameters was also reflected in behavioural variables, such as smoking or alcohol consumption. Higher socio-economical status was connected with higher rate of alcohol consumption but lower rate of smoking. Surprisingly, we observed a significant increased of smoking women, a local trend being in opposition to continuously decreasing number of smokers in the general population. It is not clear whether this is a data bias or a local anomaly. While the response rate of 28.8% may seem low, it is comparable with rates reported for many other cohort studies. For instance, approximately 10 years from the start of the study, the coverage rates in the Ulm SPATZ¹⁸⁻²⁰ and Odense Child^{21,22} studies were roughly 20%, while the Generation R study had a higher coverage rate of 43%-48%.²³ The comparisons of responders and non-responders also confirmed the general bias towards participants with higher socio-economic status observed in most of follow-up studies.²⁴⁻²⁷

5.2 | Strengths of the study

A strength of the SNIp-I and SNIp-I-Follow-up studies is their high population coverage at baseline. The main reason for the high baseline participation rate was that large parts of the SNIp-I-study was embedded in clinical care. This created confidence in physicians and nurses who were in charge of the mother and infant with respect to clinical care and recruitment for the cohort study. Population-based data covering perinatal and child health in rural populations are unique in Germany.² Finally, the study has substantial geographic overlap with one of Europe's largest and most comprehensive, prospective studies of health in an adult sample, the "Study of Health in Pomerania (SHIP),"²⁸ that is allowing comparison of health and risk factors of pregnant women on the background of the representative sample of the local population.

TABLE 2 Comparison of selected parameters for participants in SNiP-I and SNiP-I-Follow-up

Indicator	SNiP-I (n = 5714)	Participants of SNiP-I-Follow-up (n = 1665)	Non-responders of SNiP-I-Follow-up (n = 4049)	(Risk ratios for categorical variables and B coefficients for continuous variables) (95% confidence interval) ^{a,b}
Children				
Sex: male, %	52.9 (n = 3003)	52.9 (n = 872)	52.5 (n = 2131)	0.98 (0.88, 1.10)
Birthweight, g, mean (SD)	3306 (n = 5714)	3326 (n = 1665)	3299 (n = 4049)	27.2 (-11.4, 65.9)
Admission to neonatal care unit, %	23.3 (n = 1331)	21.5 (n = 353)	24.1 (n = 978)	0.86 (0.75, 0.99)
Preterm birth (<37 wk), %	11.5 (n = 655)	11.5 (n = 189)	11.5 (n = 466)	1.01 (0.83, 1.24)
Mothers				
BMI (overall), kg/m ²	22.5 (n = 5070)	22.4 (n = 1563)	22.5 (n = 3507)	-0.28 (-0.56, 0.01)
BMI classes				
Underweight (BMI < 18.5), %	7.08 (n = 359)	6.14 (n = 96)	7.50 (n = 263)	0.76 (0.60, 0.97)
Normal weight (BMI ≥ 18.5 and <25.0), %	65.7 (n = 3333)	69.0 (n = 1079)	64.3 (n = 2254)	1.00 Reference
Overweight (BMI ≥ 25.0 and <30.0), %	17.8 (n = 903)	17.1 (n = 268)	18.1 (n = 635)	0.88 (0.75, 1.03)
Obesity (BMI ≥ 30.0), %	9.37 (n = 475)	7.68 (n = 120)	10.1 (n = 355)	0.71 (0.57, 0.88)
GDM, %	4.97 (n = 284)	4.85 (n = 80)	5.02 (n = 204)	1.07 (0.81, 1.41)
Age, years, mean (SD)	27.5 (5.48) (n = 5705)	28.9 (5.10) (n = 1646)	26.9 (5.53) (n = 4059)	1.99 (1.68, 2.30)
Equivalent net income, €, mean (SD)	1128 (680) (n = 2606)	1318 (679) (n = 929)	1023 (658) (n = 1677)	295 (242, 249)
Education level < 10 y, %	15.3 (n = 765)	7.72 (n = 112)	18.9 (n = 653)	0.41 (0.33, 0.51) ^e
Education level > 10 y, %	32.1 (n = 1602)	42.7 (n = 657)	27.3 (n = 945)	1.68 (1.47, 1.91) ^e
Any alcohol consumption during pregnancy, %	21.1 (n = 1107)	24.0 (n = 372)	21.0 (n = 735)	0.84 (0.73, 0.97)
Smoking in the last 4 wk of pregnancy, %	19.0 (n = 935)	8.75 (n = 143)	23.6 (n = 801)	0.31 (0.26, 0.38)
Intent to breast feed, %	90.8 (n = 1870)	93.0 (n = 602)	89.8 (n = 1268)	1.52 (1.07, 2.15)

Note: In this paper, we did not analyse the dose effect of tobacco and alcohol consumption on pregnancy outcomes. Therefore, we did not differentiate the cohort by the amount of alcohol consumed or tobacco smoked. Instead, we used a simple dichotomous classification: "smoker/non-smoker" and "drinker/non-drinker." A woman was classified as a smoker if she declared that she smoked during the last 4 wk before delivery. Similarly, a woman was classified as a drinker if she continued to drink alcohol during pregnancy, regardless of the amount and time period of consumption. "Available monthly equivalent income" was calculated by dividing the household's income by the weighted number of members in the household.³⁴ Babies and their mothers were left at the maternity ward as long as conditions allowed. For the purposes of the study, "admission to neonatal care" included both neonatal intensive care and special care with respect to the newborn's condition and needs.

Abbreviation: SD, standard deviation.

^aMeans for categorical data (child's sex, admission to neonatal care unit, preterm birth, GDM, mother's education level, alcohol consumption, smoking, breast feeding) or medians for continuous data (child's birthweight, mother's BMI, age, available monthly income).

^bRisk ratios for categorical data and β -coefficients for continuous data.

^cEducation level = 10 y as reference group.

**TABLE 3** Selected demographic data of the SNiP-I-Follow-up sample

Indicator	SNiP-I-Follow-up (n = 1665)
Child age, years ^a	12 (10, 13; n = 1650)
Maternal age, years ^a	40 (37, 45; n = 1646)
Maternal BMI, kg/m ^{2a}	24.2 (21.80, 27.82; n = 1633)
Equivalent net income, € ^a	1588 (1122, 2020; n = 1168)
Maternal marital status, %:	
• Married, living together with partner	65.9 (n = 1098)
• Married, but living in separation	2.46 (n = 41)
• Unmarried, but living in partnership	18.3 (n = 304)
• Single	7.08 (n = 118)
• Divorced	4.86 (n = 81)
• Widowed	0.42 (n = 7)
Smoking, %	23.4 (n = 386)

^aMedian, 25th and 75th percentile, and sample size, respectively (in parentheses); differences between sample size for an individual parameter and the sample size of the SNiP-I-Follow-up are a measure of missing data.

5.3 | Limitations of the data

The retention of participants in longitudinal cohort studies, especially when they are population-based, is a recognised and common problem. A Cochrane review²⁹ identified incentives that contribute to increasing response rates for postal questionnaires, improving the quality of the research and minimising potential bias, including (a) monetary incentives, especially when these are not conditional on response, (b) using short and personalised questionnaires, (c) sending by certified delivery, (d) using stamped return envelopes, (e) providing non-respondents with a second copy of the questionnaire, and (f) contacting participants before and during the survey. These strategies have been followed by many previous and recent cohort studies,^{23,30,31} and many of these incentives were adopted in the SNiP-I-Follow-up. Regardless of our efforts, several additional factors may have decreased the participation rate in the SNiP-I-Follow-up study. The long time lag (8-13 years) between the initial recruitment and time of the contact may have reduced the participation rate, as seen by the lower response rates by year of baseline recruitment. The low population density was also a challenge. There is no large city located in the study area and the straight-line distance between the study centre (Greifswald) and distant towns and villages are up to as much as 50 km. Therefore, logistic aspects related to the promotion and implementation of the SNiP-I-Follow-up study required much more effort than studies carried out in large towns or cities. Finally, Greifswald and the surrounding area have a high percentage of students (~20%) who move after their studies are completed; participation in local programmes, such as a local health study, may then lose importance.

5.4 | Interpretation

The SNiP-I-Follow-up study is a questionnaire-based survey addressing all mothers and children from the SNiP-I birth cohort when the children are 9-14 years of age. A total of 1665 maternal-child dyads were included which will allow evaluation of the physical development, health status, and social behaviour of children, maternal support and well-being and associations with risk factors from pregnancy and the perinatal period. The detailed and comprehensive questionnaire covers a wide range of health and social issues. Furthermore, a high proportion of biospecimen availability for participants in the SNiP-I-Follow-up study (more than 70%) allows for the combination of clinical and biochemical data to provide more detailed and precise outcome predictions; combining these has been shown to have more predictive power for pregnancy outcomes than either clinical or biochemical markers alone.^{32,33}

While some variables did not differ between responders and non-responders, some maternal and neonatal characteristics differed. In particular, there was a higher rate of loss to follow-up in mothers with lower levels of education, low net income, and young age at delivery. This bias towards higher socio-economic status, especially in relation to maternal education status, has been observed for other birth cohorts.²³⁻²⁷ However, baseline data from the SNiP study can be used to reduce this bias in future analysis by calculating the inverse probability drop-out weights or by using statistical techniques to impute missing data.

6 | CONCLUSIONS

The SNiP cohort is now a longitudinal birth cohort and serves as a resource to understand the origins of perinatal poor outcomes by characterising the social, environmental, and genetic factors from the pregnancy period and to contribute to overall population health. The SNiP birth cohort encourages researchers to access the data and biospecimens and incorporate their own research questions (subject to review and approval). Current studies, based on data acquired during the SNiP-I and SNiP-I-Follow-up studies, focus on pregnancy and neonatal outcome after complications, such as gestational diabetes, low maternal pre-pregnancy BMI < 18.5 kg/m², and in cooperation with Sophia's Children's Hospital in Rotterdam, the Netherlands, the association of concentrations of tryptophan and kynurenine pathway metabolites with the risk of intrauterine growth restriction, pre-eclampsia, and subsequent neonatal diseases. Recruitment of a second birth cohort (SNiP-II, 2013-2017) in the same area was completed 10 years after SNiP-I. Follow-up of children in SNiP-II is currently in progress with a modified questionnaire at 2-5 years of age in two waves in 2018 and 2019.

ORCID

Grzegorz Domanski  <https://orcid.org/0000-0003-3228-2295>

Matthias Heckmann  <https://orcid.org/0000-0002-5260-264X>

REFERENCES

1. Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health*. 2017;5:e290-e299.
2. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary effects of maternal smoking on the fetus and child: effects on lung development, respiratory morbidities, and life long lung health. *Paediatric Respir Rev*. 2017;21:27-33.
3. Aucott L, Bhattacharya S, McNeill G, Turner S. Differences in body mass index between siblings who are discordant for exposure to antenatal maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017;31:402-408.
4. Siddiqui A, Azria E, Howell EA, Deneux-Tharoux C. Associations between maternal obesity and severe maternal morbidity: Findings from the French EPIMOMS population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2019;33:7-16.
5. Ball SJ, Jacoby P, Zubrick SR. Socioeconomic status accounts for rapidly increasing geographic variation in the incidence of poor fetal growth. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10:2606-2620.
6. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, et al. Impact of low maternal education on early childhood overweight and obesity in Europe. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30:274-284.
7. Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2013;146:R151-R162.
8. Barker DJP. The developmental origins of well-being. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004;359:1359-1366.
9. Ebner A, Thyrian JR, Lange AE, et al. Survey of Neonates in Pomerania (SNIp): A population-based birth study—objectives, design and population coverage. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24:190-199.
10. Röske K, Lingnau M-L, Hannöver W, et al. Prävalenz des Rauchens vor und während der Schwangerschaft—populationsbasierte Daten. *Dtsch Med Wochenschr*. 1946;2008(133):764-768.
11. Beyersdorff A, Hoffmann W, Lingnau ML, Ebner A, Fusch C, Haas JP. Survey of Neonates in Pomerania (SNIp): A population based analysis of the mothers' quality of life after delivery with special relations to their social integration. *Int J Public Health*. 2008;53:87-95.
12. Lange AE, Thyrian JR, Wetzka S, et al. The impact of socioeconomic factors on the efficiency of voluntary toxoplasmosis screening during pregnancy: A population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:197-204.
13. Richter-Rodier M, Lange AE, Hinken B, et al. Ultrasound screening strategies for the diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Ultraschall Med*. 2012;33(07):E333-E338.
14. Scheler-Hofmann M, Haas JP, Partenheimer A, et al. Einfluss sozioökonomischer Faktoren auf Schwangerschaftsplanung und Folsäureprophylaxe – Populationsbasierte Daten der SNIp-Studie. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2005;209:V67.
15. Röske K, Hannöver W, Thyrian JR, John U, Hannich H-J. Smoking cessation counselling for pregnant and postpartum women among midwives, gynaecologists and paediatricians in Germany. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6:96-107.
16. Kersten I, Lange AE, Haas JP, et al. Chronic diseases in pregnant women: Prevalence and birth outcomes based on the SNIp-study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:75-87.
17. Kurth B-M, Kamtsiuris P, Hölling H, et al. The challenge of comprehensively mapping children's health in a nation-wide health survey: Design of the German KIGGS-Study. *BMC Public Health*. 2008;8:196-203.
18. Genuneit J, Brockmann PE, Schlarb AA, Rothenbacher D. Media consumption and sleep quality in early childhood: Results from the Ulm SPATZ Health Study. *Sleep Med*. 2018;45:7-10.
19. Braig S, Urschitz MS, Rothenbacher D, Genuneit J. Changes in children's sleep domains between 2 and 3 years of age: The Ulm SPATZ Health Study. *Sleep Med*. 2017;36:18-22.
20. Braig S, Weiss JM, Stalder T, Kirschbaum C, Rothenbacher D, Genuneit J. Maternal prenatal stress and child atopic dermatitis up to age 2 years: The Ulm SPATZ health study. *Pediatric Allergy Immunol*. 2017;28:144-151.
21. Kyhl HB, Jensen TK, Barington T, et al. The odense child cohort: aims, design, and cohort profile. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015;29:250-258.
22. Lind DV, Main KM, Kyhl HB, et al. Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: A cohort study of 1027 mother-child pairs. *Hum Reprod (Oxford, England)*. 2017;32:223-231.
23. Kooijman MN, Kruithof CJ, van Duijn CM, et al. The Generation R Study: design and cohort update 2017. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(12):1243-1264.
24. Poulain T, Baber R, Vogel M, et al. The LIFE Child study: A population-based perinatal and pediatric cohort in Germany. *Eur J Epidemiol*. 2017;32:145-158.
25. Heinrich J, Brüske I, Schnappinger M, et al. Die zwei deutschen Geburtskohorten GINIplus und LISAplus. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55:864-874.
26. Jaddoe VVW, Mackenbach JP, Moll HA, et al. The Generation R Study: Design and cohort profile. *Eur J Epidemiol*. 2006;21:475-484.
27. Howe LD, Tilling K, Galobardes B, Lawlor DA. Loss to follow-up in cohort studies: Bias in estimates of socioeconomic inequalities. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. 2013;24:1-9.
28. John U, Greiner B, Hensel E, et al. Study of Health In Pomerania (SHIP): A health examination survey in an east German region: objectives and design. *Soz Präventivmed (Sozial- und Präventivmedizin SPM)*. 2001;46:186-194.
29. Edwards P, Roberts I, Clarke M, et al. Increasing response rates to postal questionnaires: Systematic review. *BMJ*. 2002;324:1183.
30. Bauman A, Phongsavan P, Cowle A, et al. Maximising follow-up participation rates in a large scale 45 and Up Study in Australia. *Emerg Themes Epidemiol*. 2016;13:6.
31. Steffen AD, Kolonel LN, Nomura AM, Nagamine FS, Monroe KR, Wilkens LR. The effect of multiple mailings on recruitment: The Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:447-454.
32. Heng YJ, Pennell CE, McDonald SW, et al. Maternal whole blood gene expression at 18 and 28 weeks of gestation associated with spontaneous preterm birth in asymptomatic women. *PLoS ONE*. 2016;11:e0155191.
33. Gaccioli F, Lager S, Sovio U, Charnock-Jones DS, Smith GCS. The pregnancy outcome prediction (POP) study: Investigating the relationship between serial prenatal ultrasonography, biomarkers, placental phenotype and adverse pregnancy outcomes. *Placenta*. 2017;59:S17-S25.
34. Hagenaars AJM, Vos KD, Zaidi MA. *Poverty statistics in the late 1980s: Research based on micro-data*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 1996.

How to cite this article: Kantorczyk E, Domanski G, Lange AE, et al. Survey of Neonates in Pomerania (SNIp): Study design and cohort update. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2020;34:204-213. <https://doi.org/10.1111/ppe.12645>