

Studiendesign zur Entwicklung einer UFP- Wirkungsstudie

Austauschtreffen SOURCE FFR, 26.01.2024

Offenes Konsortium UFP – Gesundheit

PD Dr. Tamara Schikowski

Wer sind wir

Koordination:

Prof. Dr. Barbara Hoffmann, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Mitglieder:

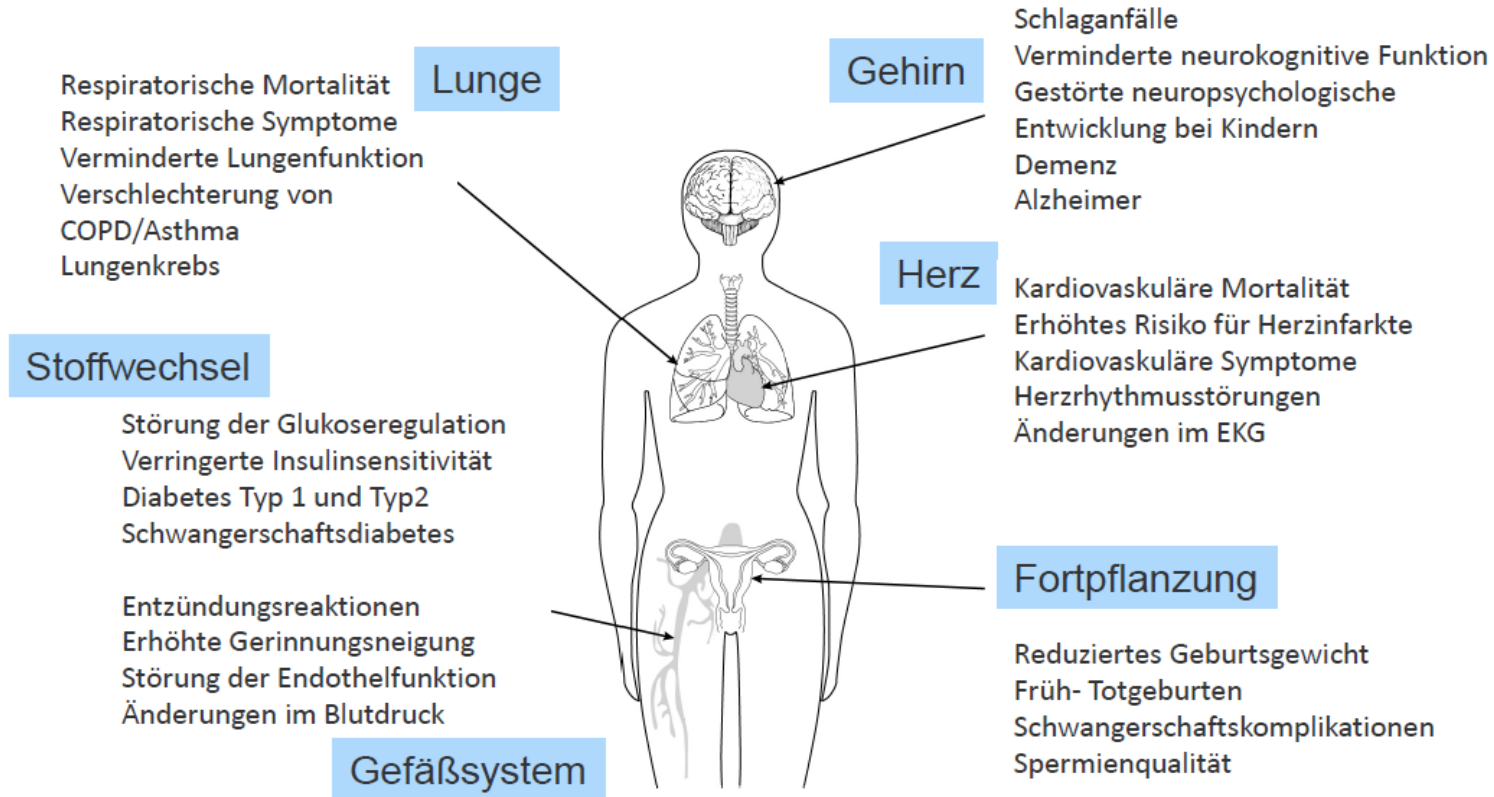
Prof. Dr. Andreas Seidler, Technische Universität Dresden

PD Dr. Tamara Schikowski, IUF-Leibniz Institut für umwelt-
medizinische Forschung, Düsseldorf

Dr. Alexandra Schneider, Helmholtz Zentrum München



Allgemeiner Hintergrund: Gesundheitseffekte von Feinstaub



Thurston et al. ERJ 2017

Übergeordnete und studienspezifische Forschungsfragen

1. Wie hoch ist die UFP-Exposition in der Region um den Flughafen Frankfurt?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber UFP/ anderen Luftschadstoffen in der Region um den Flughafen Frankfurt und der kurzfristigen und langfristigen Gesundheit der Allgemeinbevölkerung?
3. Führt eine Exposition gegenüber UFP und flughafenassoziierten UFP zu Änderungen in verschiedenen Gesundheitsparametern?
4. Wirken sich verschiedene Partikelgrößen unterschiedlich auf die Gesundheit aus?
5. Gibt es vulnerable Individuen/ Gruppen, die eine stärkere Veränderung der Gesundheit aufweisen?

Sekundärdaten-Kohorte

Haben Personen, die mehrjährig gegenüber UFP exponiert sind, ein langfristig erhöhtes Erkrankungsrisiko?

Panelstudie Erwachsene

Lassen kurzfristige Veränderungen dieser Parameter Rückschlüsse auf physiologische Pfade zu, die einen Zusammenhang zwischen Exposition und Gesundheit erklären?

+ Add-on: Vorerkrankte

+ Add-on: kurzfristige Effekte (Minuten bis Stunden)

Kohorte Kinder

Kurz- und Langzeiteffekte

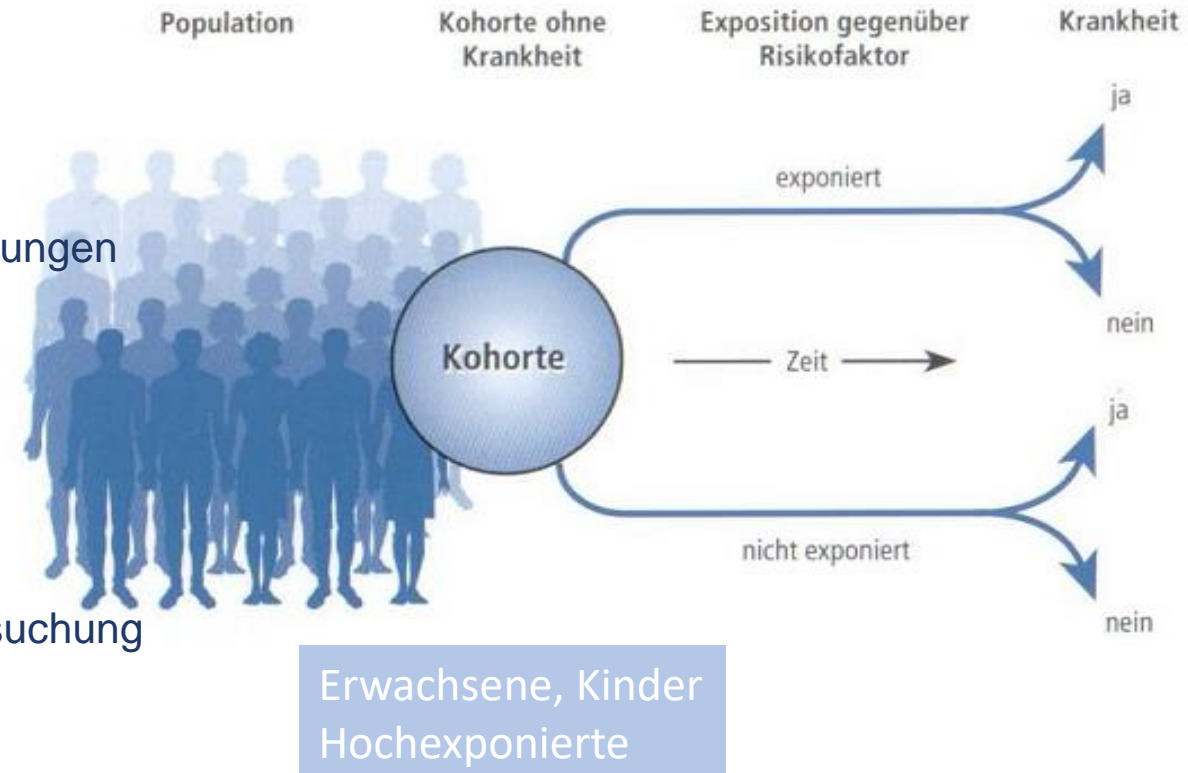
+ Add-on: Grundschulkindern mit diagnostiziertem Asthma

Kohorte Frankfurt

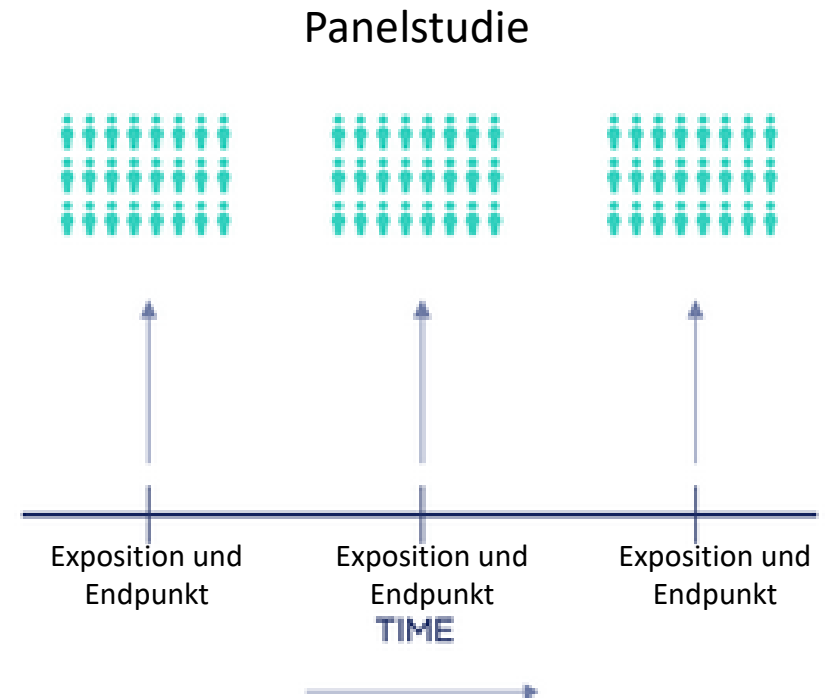
Liegen nach (kurzfristiger/ bis zu 3-jähriger) Exposition gegenüber UFP Gesundheitseffekte vor?

Wie sind die Veränderungen in den Gesundheitsparametern nach 2-3 Jahren?

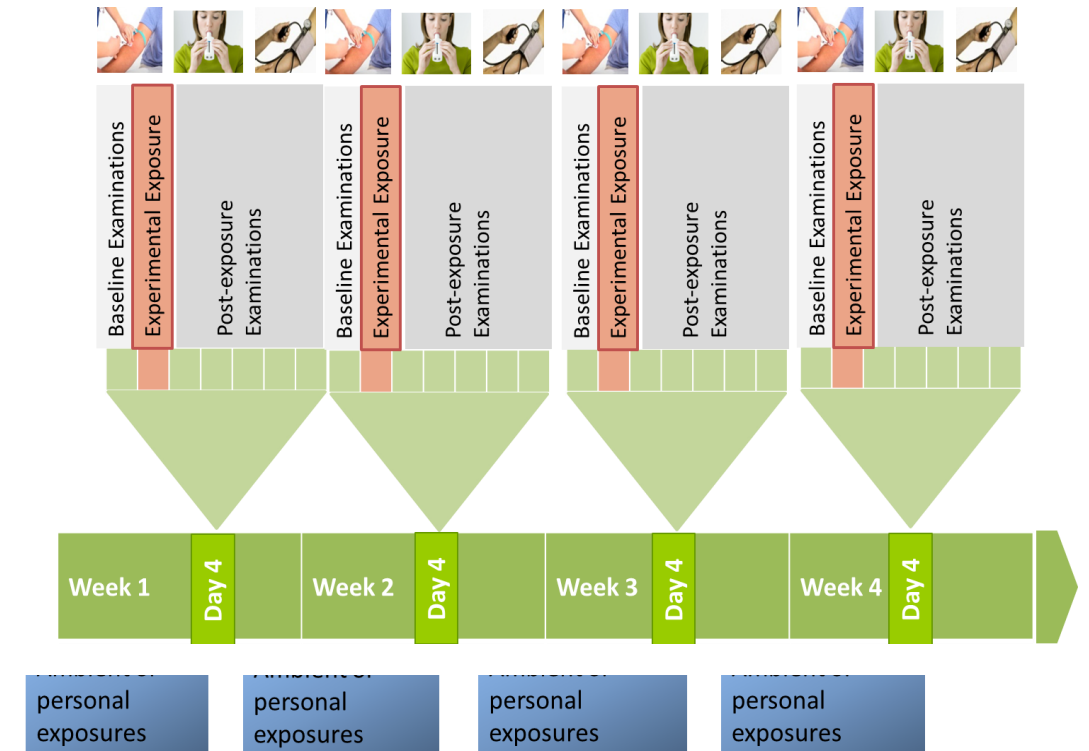
- **Aussagekräftigste Studie um langfristige** Effekte zu untersuchen (zeitl. Abfolge von Exposition und Endpunkt, individuelle Daten)
- Bei wiederholten Untersuchungen können **auch kurzfristige Effekte** untersucht werden
- Mit Kohortenstudien:
 - lassen sich Faktoren identifizieren, die das Risiko für eine Erkrankung erhöhen
 - Lassen sich Faktoren identifizieren, die langfristige Veränderungen wie das Wachstum (einzelner Organsysteme) beeinflussen
- Hochexponierte können speziell berücksichtigt werden (z. B. beruflich Belastete, spezielle Wohngebiete, etc.)
- Hohe Zahl an Probanden notwendig
- Hoher Zeit- und Personalaufwand
- Stand der Forschung: bereits viele Kohortenstudien für die Untersuchung von Umweltfaktoren auf die Gesundheit initiiert
- Forschungslücke: bislang insgesamt wenig Studien zu flughafenassoziierten UFP und langfristigen Gesundheitseffekten



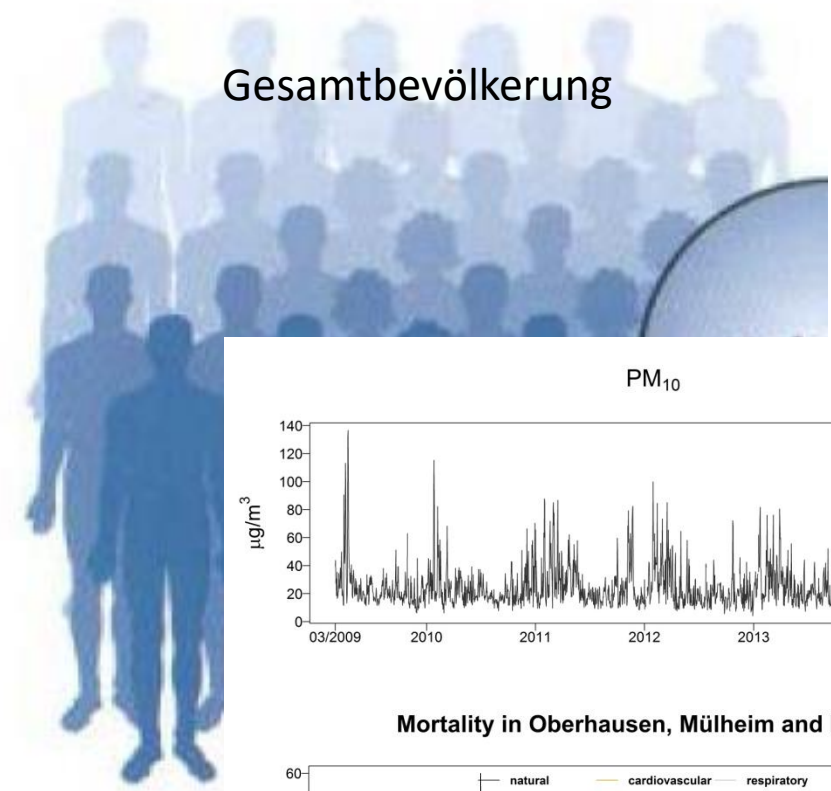
- Untersuchung von **kurzfristigen Effekten**
- Aufklärung von **physiologischen Mechanismen**
- **Hohe Aussagekraft** wegen individuellen, prospektiv erfassten Daten, wiederholten Messungen, zeitlicher Abfolge
- Hochexponierte können speziell berücksichtigt werden (z. B. beruflich Belastete, spezielle Wohngebiete, etc.)
- Lässt sich sehr gut mit **toxikologischen Untersuchungen kombinieren**
- Personalaufwand hoch, Zeitbedarf im mittleren Bereich
- Vielfach in epidemiologischen Studien eingesetzt, bereits Zusammenhänge zwischen UFP und Blutbiomarkern, EKG- und Lungenfunktionsparametern beobachtet
- Bislang geringe Datenlage zu flughafenassoziierten UFP und Gesundheitseffekten



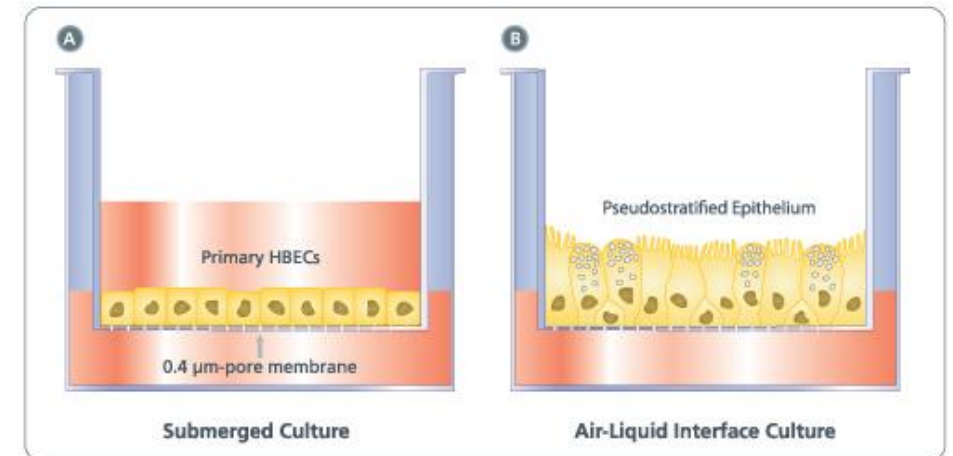
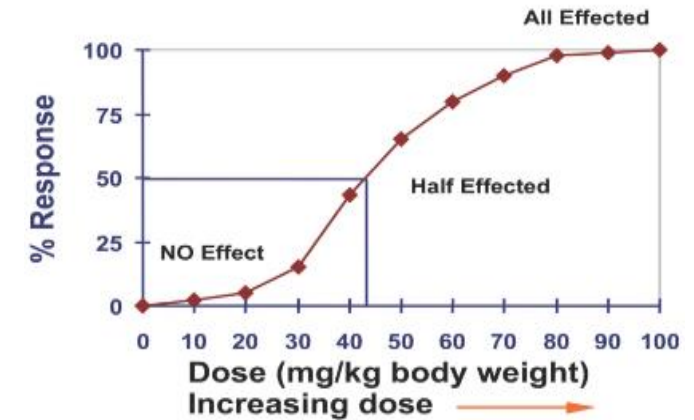
- **Exposition wird vom Untersucher zugewiesen** (z. B. über Ort und Zeit des Aufenthaltes von Probanden)
- Gut für **Hochexpositionssituationen** geeignet (z. B. Probanden auf dem Flughafengelände)
- Nur für **kurzfristige** Effekte geeignet
- Hohe **kausale Aussagekraft** (hoher Grad an interner Validität)
- Lässt sich sehr gut mit **toxikologischen Untersuchungen kombinieren**
- Hoher Personalaufwand, relativ geringer Zeitaufwand
- Häufig ergänzend zu umweltepidemiologischen Studien eingesetzt
- Stand der Forschung: Schiphol Studie zeigt Effekte bei jungen, gesunden Probanden



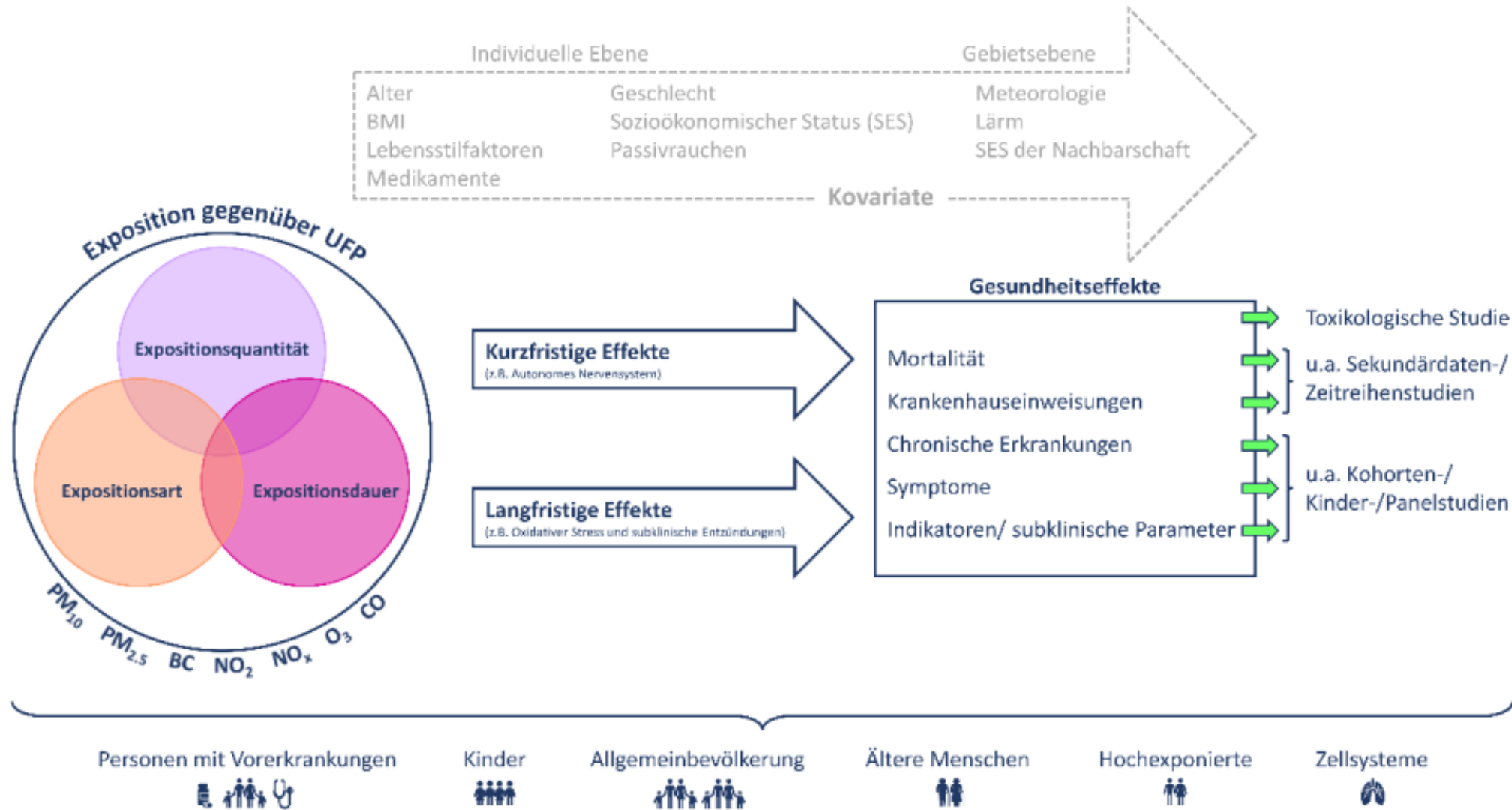
- Untersuchung **kurzfristiger Auswirkungen** von UFP auf Basis **aggregierter Daten** (Anzahl Todesfälle, Anzahl Krankenhauseinweisungen)
 - stellvertretend für zugrundeliegende Bevölkerung im Untersuchungsgebiet
- Hohes Maß an **Fehleinschätzung der Exposition**, da keine individuelle Zuweisung
- Relativ geringer Personal- und Zeitbedarf
- Häufig verwendetes epidemiologisches Studiendesign
- Betrachtung der gesundheitlichen Auswirkungen von UFP auf Bevölkerungsebene im Umfeld eines Großflughafens ist bisher nicht existent



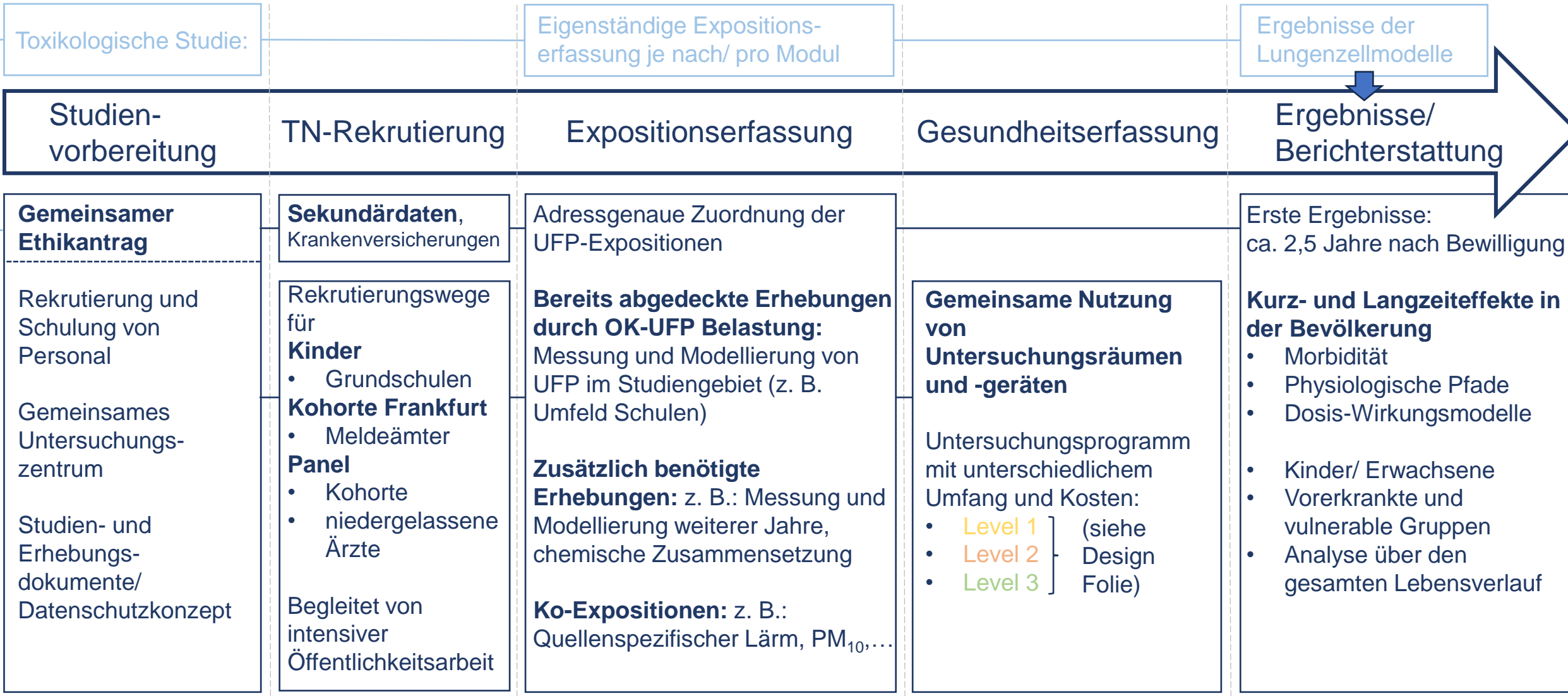
- ***In vitro* Modelle** als Alternative zur klassischen Prüfung am Tiermodell
- Aufklärung der **Mechanismen**, über die bestimmte Stoffe ihre toxische Wirkung verursachen
- Untersuchung von **kurzfristigen Effekten**
- Verknüpfung beobachteter **Wirkungen** mit der **Exposition**, sowohl quantitativ (Dosis) als auch qualitativ (Zusammensetzung)
- Gegenwärtige „Air-Liquid Interface“ (ALI)-Systeme ermöglichen den Einsatz **vor Ort** unter realistischsten Expositionsszenarien



- Keine einzelne Studie kann alle Hypothesen untersuchen
- Modularer Studienaufbau notwendig
- Kombination von Studienmodulen zur Schaffung von Synergien
- Im Bericht wird eine Auswahl an möglichen Studienmodulen vorgeschlagen. Die Auswahl soll dem FFR als Entscheidungshilfe dazu dienen, welche Studienmodule ausgeschrieben werden.



Beispielhafter Studienverlauf/ Synergien



Rekrutierung

Zeitreihe

Amtliche Statistiken

Sekundärdaten,

Krankenversicherungen

Kinder

- Grundschulen

Kohorte Frankfurt

- Meldeämter

Panel

- Kohorte
- niedergelassene Ärzte

Begleitet von intensiver
Öffentlichkeitsarbeit



Minimum Teilnehmer:innen

Alle auftretenden Todesfälle
(2017-20: **ca. 60000**)



≥**1.000.000** Versicherte
Retrospektives Design (2018/2019)



Alle ≥**700** Kinder (6-7 Jahre)



Alle ≥**4.000** Erwachsene



↳ Davon ≥**150** Erwachsene
(Vorerkrankungen)



↳ Davon ≥**150** Erwachsene
(gesund)



↳ Davon ≥**30**
Erwachsene



Beispielhafter Zeitplan und Untersuchungsdesign

X = Erhebungen pro TN

Studie bewilligt		Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5	Jahr 6
Alle auftretenden Todesfälle (2017-20: ca. 60000)				Erste Ergebnisse			
≥1.000.000 Versicherte Retrospektives Design (2018/2019)				Erste Ergebnisse			
Alle ≥700 Kinder (6-7 Jahre)			X X	X X	Erste Ergebnisse		
Alle ≥4.000 Erwachsene			X	Erste Ergebnisse		(X)	Weitere Ergebnisse
↳ Davon ≥150 Erwachsene (Vorerkrankungen)			X X	X X X	Erste Ergebnisse		
↳ Davon ≥150 Erwachsene (gesund)			X X X	X X	Erste Ergebnisse		
↳ Davon ≥30 Erwachsene			X	Erste Ergebnisse			

Umfang der Gesundheitserhebungen: **Level 1:** **Level 2:** Level 1 + Persönliche Messungen **Level 3:** weniger als Level 1

Vorteile

- Bevölkerungsbasiert
- Hohe Aussagekraft aufgrund hoher Fallzahlen
- Fortlaufende Erhebung über längeren Zeitraum
- Geringes Risiko einer Selektionsverzerrung bei der Abbildung der „Source Population“
- Relativ kostengünstig (allerdings sind eine anspruchsvolle Qualitätssicherung sowie eine aufwendige, auf die Bedarfe der beteiligten Krankenversicherungen zugeschnittene Logistik zur Gewährleistung des individuellen Datenlinkage erforderlich)

Nachteile

- „Abrechnungscharakter“, d.h. bestimmte „nicht-abrechnungsrelevante“ Informationen nicht (Lifestyle-Faktoren) oder nicht bei allen Personen (individueller sozioökonomischer Status) enthalten

Vorteile

- Sehr belastbares Design zur Identifikation von subklinischen und klinischen Umwelteffekten
- Geringerer Rekrutierungsaufwand durch wiederholte Messungen
- Ermöglicht die Erfassung von kurz- und mittelfristigen Effekten in einer Studie
- Add-on: Einbeziehung suszeptibler Gruppen (spezifisch vorerkrankte Erwachsene)
- Add-on: gezielte Untersuchung verschiedener Expositionsszenarien um den Flughafen Frankfurt und der direkten gesundheitlichen Auswirkungen
- Kurzer Untersuchungszeitraum

Nachteile

- Zeitlich aufwendig und arbeitsintensiv
- Add-on: spiegelt nicht das „normale“ Verhalten der Bevölkerung wider
- Panel sind nicht populationsbasiert

Vorteile

- Aufbau einer Kohorte im Raum Frankfurt und Umgebung
- Umfangreiche Untersuchungen der erwachsenen Allgemeinbevölkerung (unter Kontrolle für individuelle Lebensstilfaktoren/ sozioökonomische Faktoren)
- Untersuchung von Kurzzeit- und Langzeiteffekten möglich
- Gesundheitseffekte nach 2-3 Jahren können erfasst werden (Querschnittanalysen)

Nachteile

- Höhere Kosten
- Zeitaufwendig: erste Ergebnisse nach 2-3 Jahren; weitere Ergebnisse zu zeitlichen Veränderungen erst nach Folgeuntersuchung
- Zeitaufwendige Rekrutierung durch Einwohnermeldeämter und hohe Probandenzahlen

Vorteile

- Besonders schützenswerte Gruppe
- Kinder sind sehr empfänglich für externe Einflussfaktoren (Organe noch in Entwicklung, hohe spezifische Exposition, wenig Störfaktoren)
- Einziges Studiendesign zur Erfassung von Kurz- und Langzeiteffekten innerhalb relativ kurzer Zeit
- Prospektives Design erlaubt hohe Kontrolle und Qualität bei der Datenerhebung
- Effektive Expositionserhebung an Schulen
- Einbeziehung suszeptibler Gruppen (*Add-on: Kinder mit Asthma*)
- Poolen mit BEAR-Studie möglich → erhebliche Zunahme der Power

Nachteile

- Hoher Personal- und Zeitbedarf
- Relativ lange Studiendauer
- Gefahr von Verlusten in der Nachbeobachtungsphase durch Schulwechsel

Synergien und Relevanz zur Sekundärdaten-Kohortenstudie

- Die Sekundärdaten-Kohortenstudie unterstützt der Hypothesengenerierung in anderen Modulen, da Ergebnisse relativ früh vorliegen
- Prüfung gleicher Hypothesen mit methodisch komplett unterschiedlichem anderem „unabhängigem“ Design
- Rolle von „Vorerkrankungen“ (Hypertonie, Diabetes) in Wirkmodellen aufklärbar

Synergien und Relevanz zu der Panelstudie und Kohortenstudien

- Gemeinsame Studienvorbereitung, Untersuchungsräume und Studienpersonal
- Rekrutierung der Panelteilnehmer:innen aus der Kohortenstudie Frankfurt
- Gemeinsame Expositionsgrundlage
- Kohorte Frankfurt kann für weitere Forschungsfragen genutzt werden (Kooperationen mit Universitäten in Hessen werden angestrebt, z. B. Goethe-Universität Frankfurt, Philipps-Universität Marburg)
- Untersuchung der Auswirkungen von UFP und anderen Luftschadstoffen auf verschiedene Gesundheitsparameter in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung unter Einbeziehung von potentiellen Störfaktoren
- Untersuchung von Kurzzeit- und Langzeitwirkungen

Vorteile

- Geringe Kosten und geringe Risiken in der Durchführung
- Schnelle erste Ergebnisse und ausreichend hohe statistische Power
- Verwendung von routinemäßigen Mortalitätsdaten basiert auf dem tatsächlichen Mortalitätsgeschehen im Untersuchungsgebiet → Rückschlüsse auf die Gesamtbevölkerung
- Individuelle Unterschiede zwischen Fällen müssen nicht gesondert berücksichtigt werden
- Aussagen hinsichtlich UFP-Belastung in Region und Stadtgebiet

Nachteile

- Aussagen hinsichtlich UFP-Belastung → Flughafen-UFP mit größerer Unsicherheit
- Längere Zeitreihen an Schadstoff- und Mortalitätsdaten für aussagekräftige Ergebnisse notwendig
- Aggregiertes Studiendesign → Keine Rückschlüsse auf individueller Ebene

Vorteile

- Auswirkungen können in einem kontrollierten Umfeld untersucht werden
- Grad der Exposition (z.B. Partikelanzahl/-oberfläche) und ihrer Zusammensetzung (physikalisch-chemische Eigenschaften) können in Verbindung gebracht werden
- Auswirkungen können experimentell von den Auswirkungen anderer Umweltschadstoffe getrennt werden
- Analysen von biologischen Markern sind möglich, die wiederum auch in spezifischen epidemiologischen Studien (z.B. einer Panelstudie) gemessen werden, wodurch die Plausibilität erhöht wird

Nachteile

- Die Wirkungen der UFP werden nicht am Menschen, sondern in Modellsystemen (in diesem Fall in vitro Lungenzellmodellen) beobachtet.
- Chronische Wirkungen und unerwünschte Folgen (z.B. Lungenerkrankungen) können im in vitro Testmodell nicht festgestellt werden.

Vielen Dank