

An
Gemeinnütziges Umwelthaus GmbH
Herrn Dr. Michael Charalambis
Geschäftsführer
Rüsselsheimer Straße 100
65451 Kelsterbach

Erstellung eines Studiendesigns zur Entwicklung einer UFP-Wirkungsstudie sowie eines entsprechenden Datenmanagementkonzepts

Bericht

Von der Bietergemeinschaft
Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf (HHU), vertreten durch das Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD)
Institut für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München (HMGU)
IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin (IPAS) der TU Dresden

Ansprechpartnerin Prof. Dr. Barbara Hoffmann MPH
Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin,
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Postfach 10 10 07
40001 Düsseldorf
Email: B.hoffmann@uni-duesseldorf.de

Dezember 2023

Berichtskennblatt

Berichtsnummer	
Titel des Berichts	Erstellung eines Studiendesigns zur Entwicklung einer UFP-Wirkungsstudie sowie eines entsprechenden Datenmanagementkonzepts
Autor(en) (Name, Vorname)	Hoffmann, B.; Schneider, A.; Schikowski, T.; Seidler, A; Breitner-Busch, S; Kress, S; Pickford, R.; Romero Starke, K; Schins, R.; Schubert, M.; Schwarz, M.; Soppa, V.
Durchführende Institutionen (Name)	Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU), vertreten durch das Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) Institut für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München (HMGU) IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin (IPAS) der TU Dresden
Fördernde Institution	Gemeinnütziges Umwelthaus GmbH Herrn Dr. Michael Charalambis Geschäftsführer Rüsselsheimer Straße 100 65451 Kelsterbach
Abschlussjahr	2023
Vergabenummer/ Aktenzeichen	HKLW-2022-0001
Seitenzahl des Berichts	109
Zusätzliche Angaben	-
Schlagwörter	UFP-Wirkungsstudie, Gesamt-UFP, Flughafenassoziierte UFP, Schadstoffbelastung, gesundheitliche Effekte beim Menschen

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Zusammenfassung	11
1 Einleitung	13
2 Literaturrecherche und Hypothesenbildung	14
2.1 Methodik	14
2.1.1 Effekte bei Erwachsenen	14
2.1.2 Effekte bei Kindern	19
2.1.3 Toxikologie.....	21
2.1.4 Resümee	22
2.2 Hypothesenbildung und Entwicklung eines Wirkmodells	23
3 Kurzsteckbriefe	27
3.1 Erfassung von Kurzzeiteffekten	29
3.1.1 Toxikologische Studie zu humanen Lungenzellmodellen (TOX).....	29
3.1.2 Zeitreihenstudie in der Gesamtbevölkerung (ZEI)	35
3.1.3 Panelstudie bei Erwachsenen (PAN)	46
3.2 Erfassung von Langzeiteffekten	55
3.2.1 Sekundärdatenbasierte Kohortenstudie bei Erwachsenen (SEK).....	55
3.3 Kombinierte Erfassung von Kurzzeit- und Langzeiteffekten	64
3.3.1 Kohortenstudie mit wiederholten Messungen bei Kindern (KIN).....	64
3.3.2 Kohortenstudie mit wiederholten Messungen bei Erwachsenen (KOH)	74
3.4 Steckbriefe, die nicht mehr in das Gesamtkonzept aufgenommen wurden	82
3.4.1 Monozentrische populationsbasierte, prospektive Kohortenstudie bei Erwachsenen	82
4 Gesamtkonzept	87
4.1 Kriterien für die Auswahl der Studiendesigns	87
4.2 Vorschlag Gesamtkonzept.....	88
4.3 Vorschlag Konzept 1 und Konzept 2.....	93
4.4 Kostenkalkulation	94
5 Wissenschaftliche Studienleitung	96

5.1 Weiterentwicklung, Überprüfung und Validierung des Wirkmodells.....	96
5.2 Systematische Auswertung und Synthese der Ergebnisse.....	96
5.3 Systematische Einordnung der wissenschaftlichen Erkenntnisse.....	96
5.4 Zusammenfassenden Darstellung der UFP-Wirkungsstudie.....	97
5.5 Ableitung von Empfehlungen und Zusammenfassung der Empfehlungen.....	97
5.6 Wissenschaftliche Qualifikationsarbeiten und Veröffentlichungen.....	99
5.7 Koordination und Zeitmanagement der Gesamtstudie.....	99
5.7.1 Struktur.....	100
5.7.2 Meilensteine.....	101
5.7.3 Qualitätssicherung.....	102
6 Datenmanagementkonzept.....	104
7 Literaturverzeichnis.....	106

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Integratives Modell zur Wirkung von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP auf die menschliche Gesundheit sowie toxikologischen Effekte auf Zellsysteme wie z. B. Lungenzellen (Eigene Darstellung).	26
Abbildung 2. Wirkmodell toxikologische Studie. In Rot sind die Komponenten des Wirkmodells hervorgehoben, die die toxikologische Studie abdeckt.	34
Abbildung 3. Powerberechnung für die Zeitreihenstudie pro Jahr und Mortalitätsendpunkt auf Basis einer mittleren Standardabweichung der UFP-Konzentration sowie 3% bzw. 5% Effektstärke.....	42
Abbildung 4. Wirkmodell Zeitreihenstudie. In Rot sind die Komponenten des Wirkmodells hervorgehoben, die die Zeitreihenstudie Studie abdeckt.....	45
Abbildung 5. Wirkmodell Panelstudie. In Rot sind die Komponenten des Wirkmodells hervorgehoben, die die Panelstudie abdeckt.	54
Abbildung 6. Wirkmodell sekundärdatenbasierte Kohortenstudie. In Rot sind die Komponenten des Wirkmodells hervorgehoben, die die Sekundärdatenbasierte-Kohorte abdeckt.	63
Abbildung 7. Wirkmodell Kohortenstudie mit wiederholten Messungen bei Kindern. In Rot sind die Komponenten des Wirkmodells hervorgehoben, die die Kohortenstudie bei Kindern abdeckt.....	73
Abbildung 8. Wirkmodell Kohortenstudie mit wiederholten Messungen bei Erwachsenen. In Rot sind die Komponenten des Wirkmodells hervorgehoben, die die Kohortenstudie bei Erwachsenen abdeckt.	81
Abbildung 9. Verortung verschiedener Studiendesigns zur Wirkung von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP auf die Gesundheit (Eigene Darstellung).....	88
Abbildung 10. Gesamtkonzept für ein Studienprogramm zur Untersuchung von kurz- und langfristigen Effekten von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP auf die menschliche Gesundheit.	90
Abbildung 11. Studienpopulationen in einem Studienprogramm zur Untersuchung von kurz- und langfristigen Effekten von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP auf die menschliche Gesundheit.	92
Abbildung 12. Zeitplan für ein Studienprogramm zur Untersuchung von kurz- und langfristigen Effekten von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP auf die menschliche Gesundheit.	93
Abbildung 13. Koordination der UFP-Wirkungsstudie (Eigene Darstellung).....	103

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. PECOS Kriterien (nach Seidler et al. 2021).....	23
Tabelle 2. Gesamtkosten der toxikologischen Studie	31
Tabelle 3. Gesamtkosten der Zeitreihenstudie	37
Tabelle 4: Messungen der Partikelanzahl des HLNUGs (Quelle: HLNUG, Stand: November 2023).....	40
Tabelle 5. Powerkalkulation für die Zeitreihenstudie in % pro Mortalitätsendpunkt, Länge der Zeitreihe und Standardabweichung der Partikelanzahlkonzentration.....	41
Tabelle 6. Zeitplan der Zeitreihenstudie	42
Tabelle 7. Risikomanagement der Zeitreihenstudie	43
Tabelle 8. Gesamtkosten der Panelstudie; Basismodul Panel mit und ohne Vorerkrankung.....	48
Tabelle 9. Powerkalkulation der Panelstudie – alle Module.....	50
Tabelle 10. Zeitplan der Panelstudie – alle Module – Details können Unterpunkt 6.7 („5.7. Koordination und Zeitmanagement der Gesamtstudie“) entnommen werden	51
Tabelle 11. Risikomanagement der Panelstudie	51
Tabelle 12. Gesamtkosten der Kohortenstudie Frankfurt (pro Modul)	57
Tabelle 13. Annahmen für die Powerberechnung mit Ergebnis	60
Tabelle 14. Zeitplan der sekundärdatenbasierten Kohortenstudie	60
Tabelle 15. Risikomanagement	61
Tabelle 16. Gesamtkosten der Kohortenstudie bei Kindern pro Modul.....	66
Tabelle 17. Powerkalkulation der Kohortenstudie bei Kindern	69
Tabelle 18. Zeitplan der Kohortenstudie bei Kindern	69
Tabelle 19. Risikomanagement der Kohortenstudie bei Kindern	70
Tabelle 20. Gesamtkosten der Basiserhebung der Kohortenstudie Frankfurt (pro Modul)	76
Tabelle 21. Powerkalkulation der Kohortenstudie Frankfurt.....	78
Tabelle 22. Zeitplan der Kohortenstudie Frankfurt.....	78
Tabelle 23. Risikomanagement der Kohortenstudie Frankfurt.....	79
Tabelle 24. Annahmen für die Powerberechnung mit Ergebnis	85
Tabelle 25. Zeitplan der Gutenberg-Kohortenstudie	86
Tabelle 26. Übersicht über die anfallenden Kosten bei Durchführung einzelner Studienmodule sowie in verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten mit und ohne Add-ons (Gesamtzept, Konzept 1 und Konzept 2).	95

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
AGS	Amtlicher Gemeindeschlüssel
Aix	Augmentationsindex
ALI	Air liquid interface
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANT-Test	Test der Aufmerksamkeitssteuerung (engl. attention network test)
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AP	Augmentationsdruck
Apo A1	Apolipoprotein A1
Apo B	Apolipoprotein B
ARA	Omega-6-Arachidonsäure
BC	Ruß, gemessen als schwarzer Kohlenstoff (engl. black carbon)
BEAR	Berlin Brandenburg Air Studie
BORN	“Better Outcomes Registry & Network“-Studie
BPRHS	“Boston Puerto Rican Health Study“-Studie
BREATHE	“Brain development and air pollution ultrafine particles in school children“-Studie
CAD	Koronare Herzerkrankung (engl. coronary heart disease)
CATI	computerassistiertes Telefoninterview
CHF	Herzinsuffizienz (engl. coronary heart failure)
CIMT	Karotis-Intima-Media-Dicke
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CML	Chronische myeloische Leukämie
CO	Kohlenstoffmonoxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. chronic obstructive pulmonary disease)
CRP	C-reaktives Protein
CTM	Chemische Transportmodelle
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung (engl. cardiovascular disease)
DAK	Deutsche Angestellten Krankenkasse
dB (A)	Dezibel (bewertet mit Frequenzfilter A)
DBP	Diastolischer Blutdruck (engl. Diastolic blood pressure)
5,6-DHET	5,6-Dihydroxyeikosatriensäure
DSGVO	EU-Datenschutz-Grundverordnung
DSMN	Distale sensorimotorische Neuropathie
EcoMappe	“Ecological Momentary Assessment of Personal Particle Exposure“-Studie
EKG	Elektrokardiogramm
EPA	Omega-3-Eicosapentaensäure
EPIC-NL	“European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“-Studie
ER	Über-Risiko (engl. excess risk)
EU	Europäische Union
FDZ	Forschungsdatenzentrum
FEF25-75	Forcierten expiratorischen Flüsse bei 25–75 % der expirierten Vitalkapazität
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV ₁	Forciertes expiratorische Volumen in der ersten Sekunde (engl. forced expiratory volume in one second)
FVC	Forcierte Vitalkapazität (engl. forced vital capacity)

GEE	Generalisierte Schätzgleichungen
GHS	Gutenberg Health Study“-Studie
GPS	Gute Praxis Sekundärdatenanalyse
GRADE	Methode zur Einstufung der Qualität von Evidenz und Stärke von Empfehlungen von Leitlinien (engl. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)
GRETA	Modell der räumlichen Verteilung nationaler Emissionen für die Geoinformationssystem-Softwareprodukte (Gridding Emission Tool for ArcGIS in eng.) vom Umweltbundesamt
h	Stunde
HbA1c	Hämoglobin A1c
17-HDHA	17-Hydroxydokosaheptaensäure
HDL	HDL-Cholesterin (engl. high density lipoprotein)
12-HEPE	12-Hydroxyeicosapentaensäure
HLNUG	Hessischen Landesamtes für Naturschutz, Umwelt und Geologie
HNR	„Heinz Nixdorf Recall“-Studie
Homa-B	Maß für Nüchterninsulin-Sekretion
HOMA-IR	Maß für Insulinsensitivität
HR	Momentane Sterberate (engl. hazard ratio)
hs-CRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IL	Interleukin
IL-1R	Interleukin-1 Rezeptor Antagonist
INMA	“Infancia y Medio Ambiente“-Studie
IQR	Interquartilsabstand (engl. Interquartile range)
KI	Konfidenzintervall
KIN	Kohortenstudie bei Kindern
KINDL	Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen
km	Kilometer
KOH	Kohortenstudie Frankfurt
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg Studie
KV	Krankenversicherungen
L	Liter
LA	Landesamt
L _{DEN}	24 Stunden-Mittlungspegel (Day Evening Night)
LDSA	Lungendeponierbare Oberflächenkonzentration (engl. lung deposited surface area)
IGI	Lokaler Gyrifizierungs-Index
LK	Landkreis
L _{NACHT}	Mittlungspegel für den Zeitbereich in der Nacht (22-06 Uhr)
LUDOK	Dokumentationsstelle Luftverschmutzung und Gesundheit
m	Meter
m ³	Kubikmeter
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MEC	“Multiethnic Cohort“-Studie
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MI	Herzinfarkt (engl. myocardial infarction)
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MONICA	“Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease“-Studie

MORGEN	“Monitoring Project on Risk Factors for Chronic Diseases“-Studie
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Meilensteine
Msec	Millisekunden
N	Anzahl (engl. number)
N-back-Test	Computergestützter Test der Gehirnaktivität
nm	Nanometer
NO ₂	Stickstoffdioxid
NO _x	Stickoxide
NORAH	“Noise-Related Annoyance, Cognition, and Health Study“-Studie
NT-pro BNP	B Typ der natriuretischen Peptide
nSES	Sozioökonomischer Status der Nachbarschaft
O ₃	Ozon
ONPHEC	“Ontario Population Health and Environment Cohort“-Studie
OR	Chancenverhältnis (engl. odds ratio)
PAD	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (engl. peripheral artery disease)
PAH	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (engl. polycyclic aromatic hydrocarbons)
PAN	Panelstudie bei Erwachsenen
PECOS	Population, Exposition, Vergleichsgruppe (engl. comparison), Gesundheitsendpunkt (engl. outcome), Studiendesign
PFL	Polyklonale freie Leichtketten
PGE2	Prostaglandin-2
PHQ-9	Patientenfragebogen (engl. patient health questionnaire)
PIAMA	“Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy“-Studie
PM	Schwebstaub (engl. particulate matter)
PM ₁	Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von kleiner 1 µm
PM _{2,5}	Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von kleiner 2,5 µm
PM ₁₀	Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von kleiner 10 µm
PNC	Partikelanzahlkonzentration (engl. particle number concentration)
ppb	Teile pro Milliarde (engl. parts per billion)
PROtEuS	“Prostate Cancer and Environment Study“-Studie
PUFA	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren
QS	Qualitätssicherung
RIVM	Forschungsprogramm des „Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu“
RMSSD	Quadratwurzel des Mittelwerts über alle Quadrate der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle
RR	Relatives Risiko
SAPALDIA	“Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases“-Studie
SALIA	“Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Ageing“-Studie
SBP	Systolischer Blutdruck (engl. systolic blood pressure)
SCOPE	“Study Comparing the Cardiometabolic and Respiratory Effects of Air Pollution Exposure on Healthy and Pre-diabetic Individuals“-Studie
SDNN	Standardabweichung der RR-Intervalle
SEK	Sekundärdatenbasierte-Kohortenstudie
SES	Sozioökonomischer Status
SOP	Standardisierte Vorgehensweise (engl. standard operating procedures)
TK	Techniker Krankenkasse
TN	Teilnehmer:innen
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TOX	Toxikologische Studie
TRAP	Straßenverkehrsbedingter Luftverschmutzung

Abkürzungsverzeichnis

UBA	Umweltbundesamt
UFP	Ultrafeine Partikel
UFP&HEALTH	"the Ultrafine Particles and Health Study"-Studie
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
WidO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZEI	Zeitreihenstudie

Zusammenfassung

Mehrere Studien belegen stark erhöhte Konzentrationen von ultrafeinen Partikeln (UFP, Partikel kleiner 100 nm Durchmesser) in der Nähe von starken Emittenten, wie z. B. große Straßen und Flughäfen. Da UFP über weite Entfernungen von der Quelle transportiert werden können, sind sie auch noch 40 km von Flughäfen entfernt nachweisbar. UFP infiltrieren die Innenräume und erhöhen dort die Schadstoffbelastung. Es bestehen erste Hinweise, dass UFP eine deutlich höhere gesundheitliche Relevanz haben als größere Partikel, weil UFP bis in die Lungenbläschen vordringen können und die Luft-Blutschranke passieren können. Damit haben sie Zugang zu allen Organsystemen des Körpers.

Die Ergebnisse einer aktuellen Literaturrecherche zeigen, dass die Exposition gegenüber UFP bei Erwachsenen zu Erkrankungen der Atemwege und des Herz-Kreislauf-Systems sowie zu metabolischen und entzündlichen Veränderungen führen kann. Kinder und Personen mit verschiedenen Vorerkrankungen scheinen besonders vulnerabel für UFP-vermittelte Lang- und Kurzeffekte zu sein. Biologische Mechanismen sind vor allem die Auslösung von oxidativem Stress und Entzündungsreaktionen. Eine nur sehr kleine Zahl von Studien hat bisher die Wirkungen von flughafenassoziierten oder anderen quellenspezifischen UFP untersucht und nur ein kleiner Teil der Studien berücksichtigt bisher umfassend wichtige Ko-Expositionen wie Feinstaub, Stickoxide und Lärm. Es bestehen daher weiterhin erhebliche Wissenslücken über die unabhängigen Wirkungen von UFP und bisher nur allererste Studien zu Wirkungen von flughafenassoziierten UFP.

Folgende Fragen sollen daher in dem erarbeiteten Gesamtkonzept untersucht werden: (A) Wie hoch ist die UFP-Exposition in der Region um den Flughafen Frankfurt? (B) Besteht ein unabhängiger Zusammenhang der Exposition gegenüber Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP sowie anderen Luftschadstoffen in der Region um den Flughafen Frankfurt mit der kurzfristigen und langfristigen Gesundheit der Allgemeinbevölkerung und in vulnerablen Gruppen? (C) Führt eine Exposition gegenüber Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP zu Änderungen in verschiedenen subklinischen Gesundheitsparametern? (D) Wie wirken sich verschiedene Eigenschaften von UFP auf die Gesundheit aus? (E) Gibt es vulnerable Individuen/Gruppen, die eine stärkere Veränderung der Gesundheit aufweisen?

Für eine umfassende Untersuchung von Gesundheitseffekten im Zusammenhang mit Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP wird eine Kombination verschiedener Studiendesigns zu einer integrierten Studie vorgeschlagen. Hierdurch können die einzelnen Hypothesen des Wirkmodells so umfassend wie möglich überprüft werden. Eine geeignete Kombination zur Beantwortung der oben genannten Forschungsfragen ist die zeitgleiche Durchführung einer Sekundärdatenbasierte-Kohortenstudie (SEK), einer Panelstudie für Erwachsene (PAN), einer Kohortenstudie für Kinder (KIN), einer Kohortenstudie für Erwachsene (KOH) und einer Zeitreihenstudie (ZEI). Vor- und Nachteile jeder Studienform und die Kombination im Rahmen eines integrierten Studienprogramms werden ausführlich beschrieben und diskutiert. Die Folgen eines Verzichtes auf jeweils ein Modul lassen nicht unmittelbar miteinander vergleichen, da jedes Modul einen ergänzenden Aspekt des Wirkmodells beinhaltet. Es ist lediglich eine qualitative Beschreibung möglich da kein wissenschaftlich belastbares Vorgehen bekannt ist, dass den Erkenntnisgewinn bei unterschiedlicher Kombination von Einzelstudien quantitativ vergleicht. Durch die Kombination verschiedener Studienmodule ergibt sich außerdem eine Vielzahl von inhaltlichen und organisatorischen Synergien.

Die Basis der Wirkungsuntersuchungen ist eine ausreichend gute Expositionserfassung gegenüber UFP für alle Studienteilnehmer:innen. Dies stellt hohe Anforderungen an die Expositionserhebung. Für die kurzfristigen Gesundheitseffekte sind vor allem zeitlich hoch aufgelöste Messungen wichtig (stündlich bis täglich), die durch zeitliche hoch aufgelöste Modellierungen ergänzt werden können. Für die langfristigen Effekte sind vor allem räumlich hoch aufgelöste Modellierungen von Jahresmittelwerten wichtig (Auflösung mindestens 50 m). Zusätzliche Messungen und Modellierungen können bei der Quellenzuordnung helfen.

Für die Durchführung eines derartigen integrierten Studienprogramms sind eine wissenschaftliche und organisatorische Leitung, ein Datenmanagementkonzept und ein Konzept zur Integration der Erkenntnisse in den wissenschaftlichen Gesamtzusammenhang notwendig. Entsprechende Konzepte werden hierzu dargestellt.

1 Einleitung

Ultrafeine Partikel (UFP), d.h. Partikel mit einem Durchmesser von maximal 100 Nanometern (nm), entstehen direkt durch Verbrennungsprozesse und bilden sich sekundär aus gasförmigen Vorläufersubstanzen. Sie zeichnen sich durch eine hohe räumliche und zeitliche Variabilität aus, die in Abhängigkeit vom Entstehungsprozess sowie den räumlichen und klimatischen Gegebenheiten erheblich schwanken kann. Bisher existieren keine gesetzlichen Grenzwerte für maximale UFP-Konzentrationen in Europa und lediglich sogenannte „Good Practice“ Empfehlungen für die Messung von UFP, die von der Weltgesundheitsorganisation publiziert wurden (WHO Air Quality Database 2021). In städtischen Gebieten stammen UFP vor allem aus Verbrennungsprozessen und hier vor allem durch motorisierte Fahrzeuge (HEI Review Panel on Ultrafine Particles 2013). Daher werden vor allem in Straßennähe hohe Konzentrationen detektiert.

Mehrere Studien belegen stark erhöhte UFP-Konzentrationen auch in der Nähe von Flughäfen (Riley et al. 2021). Die Partikelanzahlkonzentration in unmittelbarer Flughafennähe kann über 100.000 Partikel pro Kubikzentimeter übersteigen, was eine deutlichere Mehrbelastung gegenüber der Partikelzahl an städtischen Schnellstraßen dargestellt (Riley et al. 2021). Da UFP bis über weite Entfernungen von der Quelle transportiert werden können, sind sie selbst noch 40 km vom Flughafen entfernt nachweisbar (Keuken 2015).

UFP infiltrieren die Innenräume und erhöhen dort die Schadstoffbelastung (Hudda et al. 2020). Somit sind Anwohnende einer dauerhaft erhöhten Schadstoffbelastung ausgesetzt, denen im Vergleich zu den $PM_{2,5}$ und PM_{10} -Konzentrationen eine möglicherweise deutlich höhere gesundheitliche Relevanz zukommt (Chen et al. 2020a). Wissenschaftliche Übersichtsarbeiten finden Zusammenhänge zwischen UFP-Exposition und einer erhöhten allgemeinen Sterblichkeit sowie einer Risikoerhöhung für respiratorische, immunologische, kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen, weiterhin Hinweise auf eine schädigende Wirkung in Bezug auf die kognitive Gesundheit und die allgemeine Entwicklung von Kindern und Jugendlichen (HEI Review Panel on Ultrafine Particles 2013; Thurston et al. 2017; Ohlwein et al. 2019). Auch eine berufliche UFP-Belastung im Umfeld des Flughafens kann mit gesundheitsschädigenden Wirkungen verbunden sein. Allerdings wurde dies bisher nur in sehr wenigen Studien untersucht (Merzenich et al. 2021).

Zunächst wird im Rahmen dieses Projektes mittels einer systematischen Recherche die Fragestellung untersucht, ob eine Exposition gegenüber UFP das Risiko für gesundheitliche Beeinträchtigungen und spezifische Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung bzw. in verschiedenen vulnerablen Gruppen erhöht (Kapitel 2 – Literaturrecherche und Hypothesenbildung). Darauf basierend wird ein Wirkmodell vorgestellt. In den darauffolgenden Abschnitten werden verschiedene Studienmodule, sogenannte Kurzsteckbriefe, präsentiert, mit denen die Wirkungen von UFP und flughafenassoziierten UFP auf die Gesundheit untersucht werden können. Es werden basierend auf dem Wirkmodell sowohl kurzfristige als auch langfristige gesundheitliche Wirkungen auf unterschiedliche Bevölkerungsgruppen erfasst. Für eine umfassende Untersuchung von Gesundheitseffekten im Zusammenhang mit Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP wird im Anschluss eine Kombination verschiedener Studiendesigns zu einer integrierten Studie vorgeschlagen. Hierdurch können die einzelnen Hypothesen des Wirkmodells so umfassend wie möglich überprüft werden. Zusätzlich werden ein Konzept zur wissenschaftlichen und organisatorischen Studienleitung und ein Datenmanagementkonzept zur Verarbeitung, Kommunikation und weiteren Nutzung der erhobenen und vorhandenen Daten und Ergebnisse beschrieben.

Mit dem hier vorgestellten Konzept soll eine Basis gelegt werden, um die Diskussion um die gesundheitlichen Auswirkungen von UFP im Raum Frankfurt auf eine wissenschaftliche Grundlage zu stellen.

2 Literaturrecherche und Hypothesenbildung

Das Kapitel 2 *Literaturrecherche und Hypothesenbildung* entspricht Arbeitspaket 1.1 (Recherche, Auswertung und Einordnung aktueller epidemiologischer, toxikologischer und sonstiger umweltmedizinischer Studien) und Arbeitspaket 1.2 (Hypothesenbildung und Entwicklung eines Wirkmodells) aus dem Angebot zur „Erstellung eines Studiendesigns zur Entwicklung einer UFP-Wirkungsstudie sowie eines entsprechenden Datenmanagementkonzepts“.

2.1 Methodik

Der folgende Überblick über die aktuelle Literatur zu den gesundheitlichen Wirkungen von UFP geht zunächst von dem systematischen Review aus, der 2019 von Ohlwein und Kolleg:innen (2019) veröffentlicht wurde. Unter Einbezug der Studien, die im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 11.05.2017 publiziert wurden, fanden die Autor:innen insbesondere Hinweise für kurzfristige gesundheitliche Auswirkungen von UFP auf pulmonale/systemische Entzündungen, auf die Herzratenvariabilität und den Blutdruck. Der folgende zusammenfassende Überblick über den aktuellen Forschungsstand bezieht sich auf Studien, die in der Übersichtsarbeit von Ohlwein et al. (2019) noch nicht enthalten sind. Dargestellt werden überblicksartig Studien zum Zusammenhang zwischen der UFP-Belastung und gesundheitlichen Beeinträchtigungen in der Allgemeinbevölkerung, die seit Mai 2017 veröffentlicht wurden. Als Grundlage für diese Zusammenfassung diente eine Suche in den elektronischen Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) und LUDOK (Dokumentationsstelle Luftverschmutzung und Gesundheit). Gegliedert wird die Darstellung nach verschiedenen Studientypen. Dies beinhaltet keine Bewertung der Qualität unterschiedlicher Studientypen; vielmehr soll es einen Überblick über die unterschiedlichen Studiendesigns geben, mit denen Erkenntnisse zu den gesundheitlichen Wirkungen von UFP gewonnen werden können.

2.1.1 Effekte bei Erwachsenen

Langzeiteffekte

Langzeiteffekte von UFP wurden in verschiedenen Kohortenstudien bei Erwachsenen untersucht: In der nordamerikanischen Multiethnic Cohort (MEC)-Studie wurde die UFP-Belastung durch den Internationalen Flughafen in Los Angeles im Zusammenhang mit der Diagnose von bösartigen Gehirntumoren und Meningeomen untersucht (Wu et al. 2021). Dafür wurden Anwohnende eingeschlossen, die innerhalb von 53 x 43 km rund um den Flughafen Los Angeles wohnten und seit Beginn der Kohorte (1993-1996) bis zum 31. Dezember 2013 Kohortenmitglieder (N = 75.936) waren. Das Vorliegen von malignen Gehirntumoren bzw. Meningeomen wurde in den medizinischen Daten, die mit dem Krebsregister und Sterbeurkunden verlinkt waren, durch die entsprechenden ICD-Diagnosen (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) identifiziert. Im Ergebnis fand sich ein um 12% erhöhtes (95%-Konfidenzintervall (KI) -2% bis 27%) Risiko für bösartige Hirntumore pro Interquartilsabstand (Interquartile Range, IQR) von 6.700 Partikel/cm³. Für Meningeome wurde kein Zusammenhang beobachtet. Auch Weichenthal et al. (2020) fanden einen Zusammenhang zwischen einer UFP-Belastung und inzidenten Gehirntumoren (Hazard Ratio HR = 1,112, 95% KI = 1,042 bis 1,188 pro 10.000 Partikel/cm³) bei Teilnehmer:innen (TN) der Canadian Census Health and Environment Cohort (N = 1.900.000).

In der kanadischen Fall-Kontroll-Studie PROtEuS (Prostate Cancer and Environment Study) an 1.933 Männern unter 76 Jahren aus Montreal und Umgebung konnten Weichenthal und Kolleg:innen (2017b) einen Zusammenhang zwischen Prostatakrebs und UFP-Belastung an der Wohnadresse 10 Jahre vor Diagnose feststellen (lineares adjustiertes Modell OR (odds ratio) = 1,10, 95% KI 1,01 bis 1,19 pro IQR-Anstieg entsprechend 4.051 Partikel/cm³) feststellen. Für den aktuellen Wohnort war der Zusammenhang abgeschwächt. Eine weitere kanadische Fall-Kontroll-Studie untersuchte das Risiko von inzidentem Brustkrebs bei menopausalen Frauen zwischen 50-70 Jahren auf Grundlage von Krankenhausdaten in Montreal (Goldberg et al. 2017). Die Autor:innen fanden keinen Zusammenhang zwischen UFP-Belastung und dem Auftreten von Brustkrebs. Die kanadische Kohortenstudie „ONPHEC“ (Ontario Population Health and Environment Cohort) nutzte Krankenkassen-/Registerdaten

von ca. 1 Million Teilnehmer:innen zur Untersuchung der gesundheitlichen Effekte von UFP. Es fand sich ein Zusammenhang zwischen der UFP-Belastung und einem inzidenten Bluthochdruck (HR = 1,03, 95% KI 1,02 bis 1,04 pro IQR) wie auch einem inzidenten Diabetes (HR = 1,06, 95% KI 1,05 bis 1,08 pro IQR) (Bai et al. 2018). Weiterhin war auch ein erhöhtes Risiko für eine inzidente Herzinsuffizienz (HR = 1,03, 95% KI 1,02 bis 1,05 pro IQR) und einen akuten Myokardinfarkt (HR = 1,05, 95% KI 1,02 bis 1,07 pro IQR) zu beobachten (Bai et al. 2019). Weichenthal und Kolleg:innen (2017a) fanden zudem ein erhöhtes Risiko für eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) (HR = 1,06, 95% KI 1,04 bis 1,08 pro IQR); für Asthma und Lungenkrebs jedoch war kein klarer Zusammenhang zu beobachten.

Die niederländische EPIC-NL Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) nutzte Daten zweier Kohorten, die zwischen 1993-1997 rekrutiert wurden. Die "Prospect"-Studie beinhaltete 17.357 Frauen im Alter zwischen 49-70 Jahren, die am nationalen Mammographie-Screening-Programm teilnahmen, und die "MORGEN"-Studie (Monitoring Project on Risk Factors for Chronic Diseases) bezog 23.100 Frauen und Männer zwischen 20-65 Jahren ein (Downward et al. 2018). Als Gesundheitsendpunkte wurden inzidente kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse (tödlich und nicht-tödlich verlaufend), betrachtet. Es zeigte sich ein um 18% pro 10.000 Partikel/cm³ erhöhtes Risiko für eine inzidente kardiovaskuläre Erkrankung (HR = 1,18, 95% KI 1,03 bis 1,34), ein um 76% pro 10.000 Partikel/cm³ erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz (HR = 1,76; 95% KI 1,17 bis 2,66) und ein um 34% pro 10.000 Partikel/cm³ erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt (HR = 1,34; 95%KI 1,00 bis 1,79).

In einer dänischen Registerstudie wurde das mit einer Feinstaub-Exposition verbundene Diabetesrisiko bei über 2,6 Millionen in Dänemark lebender Personen im Alter von über 35 Jahren untersucht (Sørensen et al. 2022). Das 5-Jahresrisiko für einen inzidenten Diabetes war mit einer steigenden UFP-Belastung assoziiert (HR = 1,052, 95% KI 1,042 bis 1,063 pro 4.248 Partikel/cm³). Dabei war der Zusammenhang stärker für verkehrsbezogene UFP im Vergleich zu nicht verkehrsbezogenen UFP (nicht-verkehrsbezogene UFP: HR = 1,027, 95% KI 1,019 bis 1,036 pro 2.769 Partikel/cm³; verkehrsbezogene UFP: HR = 1,049, 95% KI 1,040 bis 1,058 pro 1.698 Partikel/cm³). In einer Kohortenstudie in den USA wurden Langzeiteffekte von UFP auf die Mortalität untersucht (Pond et al. 2022). Im Ergebnis zeigte sich ein um 3% bzw. 5% pro IQR erhöhtes Risiko für die Gesamtmortalität (HR = 1,03, 95% KI 1,02 bis 1,08 pro IQR) und die Krebsmortalität (HR = 1,05, 95% KI 1,02 bis 1,08).

In der Heinz Nixdorf Recall (HNR)-Studie, einer im Ruhrgebiet seit 2000 durchgeführten Kohortenstudie, wurden die Partikelanzahlkonzentrationen (PNC – particle number concentration) untersucht. Der mittlere Durchmesser der Partikel lag bei 0,07 µm, und 67% der Partikel hatten einen aerodynamischen Durchmesser zwischen 0,035 und 0,14 µm. Für den Zusammenhang zwischen UFP-Belastung und Aortenverkalkung, untersucht von Hennig et al. (2020), zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine inzidente Aortenverkalkung mit steigender PNC (inzidente Koronarverkalkung: OR = 1,15, 95% KI 0,95 bis 1,41 pro IQR, inzidente thorakale Aortenverkalkung: OR = 1,15, 95% KI 0,96 bis 1,37 pro IQR). Weiterhin wurde der Einfluss von UFP auf Stoffwechsel- und Immunerkrankungen untersucht: Insgesamt stieg das Risiko für einen inzidenten Diabetes um 29% pro Anstieg um 500 Teilchen/ml (RR (relatives Risiko) = 1,29, 95% KI 1,10 bis 1,53) (Lucht et al. 2020). Zudem lag das Diabetes-Risiko bei verkehrsbezogenen PNC höher als bei industriebezogenen PNC (verkehrsbezogene UFP: RR = 2,11, 95% KI 1,04 bis 4,28 pro Anstieg um 500 Teilchen/ml; industriebezogene PNC: RR = 1,60, 95% KI 1,07 bis 2,38 pro Anstieg um 500 Teilchen/ml). In einer weiteren Untersuchung zu den Diabetes-Markern Adiponektin, Interleukin-1 Rezeptor, hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP) und Fibrinogen zeigten sich positive Zusammenhänge insbesondere zwischen PNC und Adiponektin sowie IL-1RA (Interleukin-1 Rezeptor Antagonist) (Lucht et al. 2019). Die mittlere PNC-Exposition während längerer Expositionsfenster (75 bis 105 Tage) war zudem am stärksten mit HbA1c (Hämoglobin A1c) assoziiert, während eine PNC-Exposition von 7 bis 45 Tagen am stärksten mit Blutzucker assoziiert waren (Lucht et al. 2018). Weiterhin untersuchten Ohlwein und Kolleg:innen (2021) polyklonale freie Leichtketten (PFL) der Plasmazellen als Marker für das erworbene Immunsystem. Im Ergebnis zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Zunahme an PFL bei steigender Luftschadstoffbelastung. In einer Subgruppe der HNR-Studie (1000BRAINS study) wurde die Gehirnaktivität mittels

Magnetresonanztomografie (MRT) untersucht. Es wurde eine negative Beziehung zwischen der Luftverschmutzung und der Kortexdicke in der rechten Hemisphäre beobachtet (Lucht et al. 2022). Nußbaum et al. (2020) zeigten zudem, dass Luftschadstoffe das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis durch lokale Atrophie beeinflussen. Der IQR-Anstieg an PNC war mit geringeren IGI-Werten (lokaler Gyrfizierung-Index) assoziiert, und es zeigte sich ein schädigender Einfluss von PNC auf den rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex.

In der KORA-Kohorte (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) wurden die gesundheitlichen Auswirkungen verschiedener Luftschadstoffbelastungen untersucht. Herder und Kolleg:innen (2020) nutzten Daten der ersten (KORA F4 2006-2008) und zweiten Follow-up (FF4 2013-2014) Untersuchung. Insgesamt wurden 1.075 Männer und Frauen zwischen 62-81 Jahren eingeschlossen. Als Endpunkt wurden die prävalente und inzidente distale sensormotorische Neuropathie (DSMN) mit dem Michigan Neuropathy Screening Instrument, untersucht. Das Risiko für eine prävalente DSMN lag bei 10% pro IQR-Anstieg (RR = 1,10, 95% KI 1,01 bis 1,20), das Risiko für eine inzidente DSMN bei 11% pro IQR-Anstieg (RR = 1,11, 95% KI 0,99 bis 1,24). Zusätzliche Auswertungen mit Stratifizierung in Über- und Normalgewichtige wiesen zudem auf einen stärkeren Zusammenhang bei Übergewichtigen hin. Auf Grundlage der KORA-Kohorte wurde weiterhin das Risiko für ein Luftschadstoff-bedingtes metabolisches Syndrom (Diagnose nach Consensus 2009) untersucht (Voss et al. 2021). Für ein prävalentes metabolisches Syndrom ergab sich ein OR von 1,04 (95% KI 0,95 bis 1,13) pro PNC-Anstieg um 1.000 Partikel/cm³, für ein inzidenten metabolisches Syndrom ein OR von 1,01, 95% KI 0,89 bis 1,15 pro 1.000 Partikel/cm³. Zhang und Kolleg:innen (2021) betrachteten in einer Längsschnittuntersuchung den Einfluss von Luftschadstoffen auf den Insulin- und Glukosenüchternwert (HOMA-IR = Maß für Insulinsensitivität) und die β -Zellfunktion (HOMA-B= Maß für Nüchterninsulin-Sekretion) jeweils in der Basisuntersuchung sowie den zwei Folgeuntersuchungen zwischen 1999-2014. Der Einfluss von UFP-Belastung (angegeben als PNC) lag bei 2,1% (95% KI 0,2% bis 4,0%) Erhöhung pro IQR-Anstieg für HOMA-IR und bei 2,3% (95% KI 0,5% bis 4,1%) Erhöhung pro IQR-Anstieg für HOMA-B. In einer Querschnittsanalyse auf Grundlage des 2. Follow-up der KORA-Studie (FF4) von Pilz et al. (2018) wurde der Einfluss von Luftschadstoffen auf den Entzündungsmarker hs-CRP (mg/L) untersucht. Insgesamt wurde ein positiver Schätzer beobachtet. Wurde in der Analyse zusätzlich PM_{2,5} berücksichtigt, lag der Anstieg bei 6,3% pro 2.000 Partikel/cm³ (95%KI: 0,4% bis 12,5%).

Auch die longitudinale BPRHS-Studie (Boston Puerto Rican Health Study) untersuchte den Zusammenhang zwischen UFP-Belastung und hs-CRP an erwachsenen Hispanoamerikaner:innen im Alter von 45-75 Jahren. Es zeigte sich ein Anstieg des hs-CRP-Wertes mit zunehmender UFP-Belastung (β = 6.8%; 95% KI -0.3% bis 14.0%). Es fand sich kein Zusammenhang zwischen UFP-Belastung und Blutdruck (Corlin et al. 2018).

Jeong und Kolleg:innen (2018) untersuchten den Einfluss von Luftschadstoffen auf das Auftreten einer Asthma-Erkrankung im Erwachsenenalter und auf das Auftreten von zerebrovaskulären Erkrankungen auf der Grundlage von zwei unabhängigen Fallkontrollstudien, die in Kohorten eingebettet waren. Das Risiko für Asthma im Erwachsenenalter war um 80% pro Anstieg in 5.000 Partikel/cm³ erhöht (OR = 1,80, 95% KI 1,26 bis 2,55). Für die zerebrovaskulären Erkrankungen fand sich kein klarer Zusammenhang (OR = 1,09, 95% KI 0,60 bis 2,00).

In einer aktuellen US-amerikanischen Untersuchung zum Einfluss von UFP auf die kognitiven Funktionen in einer longitudinalen Studie an 5.646 Personen über 65 Jahren fand sich kein Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber UFP am Wohnort und einem jährlichen Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit (Gan et al. 2023).

Kurzzeiteffekte

Verschiedene Panel-Studien untersuchten die Kurzzeit-Effekte von UFP: So werteten Breitner und Kolleg:innen (2019) gepoolte Daten von zwei Panel-Studien (Deutschland, USA) und zwei kontrollierten Belastungsstudien aus den USA aus. Als Gesundheitsendpunkte wurden die Gesamtvariabilität des Herzschlags, die Standardabweichung der RR-Intervalle (SDNN), die Quadratwurzel des Mittelwerts über alle Quadrate der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle

(RMSSD) und die T-Wellen-Ausbreitung betrachtet. Im Ergebnis zeigte sich eine Verringerung der SDNN bei steigenden UFP-Konzentrationen.

Auch Biel et al. (2020) untersuchten kurzfristige Änderungen von kardiovaskulären Parametern in einer Panel-Studie in Toronto. Insgesamt beobachteten die Autor:innen keinen Zusammenhang zwischen UFP-Belastung und der Herzratenvariabilität. In einer Panel-Studie in Beijing wurden Entzündungsparameter aufgrund von Feinstaubbelastung bei 53 COPD-Patient:innen und 82 Kontrollpersonen untersucht (Chen et al. 2021; Yao et al. 2021). Im Ergebnis beobachtete die Autorengruppe, dass COPD-Patient:innen (insbesondere jene mit schwacher Lungenfunktion) anfälliger für UFP-vermittelte systemische Entzündungen (IL-8 (Interleukin 8) und Tumornekrosefaktor α (TNF α)) waren. Weiterhin zeigte sich in einer Panel-Studie in Beijing an 135 älteren Teilnehmer:innen, dass eine kurzfristige UFP-Exposition zu einer Schädigung von Blutkörperchen führen kann (Gao et al. 2022). Insgesamt wurde ein Zusammenhang mit Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit und der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration (MCHC) mit der UFP-Belastung beobachtet. Die MCHC-Differenz betrug -0,7% (95% KI -1,1% bis -0,3%) pro IQR-Anstieg in der durchschnittlichen UFP-Konzentration 14 Tage vor der Untersuchung. Die chinesische SCOPE (Study Comparing the Cardiometabolic and Respiratory Effects of Air Pollution Exposure on Healthy and Pre-diabetic Individuals)-Panel-Studie untersuchte den Einfluss von UFP auf Adipokin-Werte bei 60 prädiabetischen Teilnehmer:innen und 60 gesunden Kontrollpersonen (Wang et al. 2021). Im Ergebnis fand sich ein inverser Zusammenhang zwischen einer kurzzeitigen UFP-Belastung und dem Adipokinspiegel 1-14 Tage vor dem Untersuchungstermin. Änderungen in den Werten von Adiponektin, Leptin und Resistin betragen -14% (95% KI -20,9% bis -6,4% pro IQR-Inkrement von 1 Tag ($6,0 \times 10^3$ Partikel/cm³)), -6,6% (95% KI -12,4% bis -0,4%) und -8,5% (95% KI -14,5% bis -2,2%). In einer weiteren Auswertung betrachtete die Autorengruppe den Einfluss von UFP auf die vaskuläre Dysfunktion (Chen et al. 2022). Der Pulsdruck der Brachialarterie und der Pulsdruck der zentralen Aorta stiegen um 5,4% (0,8% bis 10,4%) bzw. 6,2% (1,2% bis 11,5%) pro IQR der UFP-Konzentration (gleitender 5-Tages-Mittelwert). Weiterhin beobachteten Chen und Kolleg:innen (2020c) auf Grundlage der SCOPE-Studie, dass Störungen des Glukosestoffwechsels Atemwegsentzündungen nach UFP-Exposition verschlimmern können. In einer koreanischen Panel-Studie zeigte sich ein Anstieg des systolischen Blutdrucks (6,3% pro Anstieg im 24h-UFP-Mittelwerten ($0,97 \mu\text{g}/\text{m}^3$)) (95% KI 2,9% bis 9,7%), des diastolischen Blutdrucks (5,6%, 95% KI 4,1% bis 7,1%) und des hs-CRP (8,5%, 95% KI 3,9% bis 13,1%) (Liu et al. 2018). Eine österreichische Panel-Studie an gesunden jungen Erwachsenen beobachtete einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Luftschadstoffbelastung und einer verminderten Lungenfunktion (Moshhammer et al. 2019).

Des Weiteren untersuchte die Schweizer Kohorte SAPALDIA (Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases) UFP-vermittelte Kurzzeit-Effekte auf die arterielle Steifigkeit unter Berücksichtigung der körperlichen Aktivität (Endes et al. 2017). Hierbei zeigte sich, dass die Exposition gegenüber UFP zu einem Anstieg der arteriellen Steifigkeit bei inaktiven Personen, aber nicht bei aktiven Personen führte. In der BPRHS-Kohorte wurden kurzzeitige bzw. mittelfristige UFP-Effekte auf CRP und den Blutdruck untersucht (Fuller et al. 2018). Ein 3-Tages-Anstieg des PNC-Wertes war mit einem CRP-Anstieg von 7,1% (95% KI 2,0% bis 12,2%) verbunden. Zusammenhänge waren bei Frauen, jüngeren Teilnehmer:innen, Teilnehmer:innen ohne Diabetes und ohne Bluthochdruck zu beobachten. In einer Folgeuntersuchung stratifizierten die Autor:innen zusätzlich nach verschiedenen Stressoren (Fuller et al. 2019). Hier zeigte sich, dass Frauen, die durch hohe Stresslevel charakterisiert waren, auch stärkere Veränderungen des CRP-Wertes durch eine steigende UFP-Exposition aufwiesen. In der Augsburger MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Kohorte wurde die stündliche Belastung mit UFP auf das nicht-fatale Herzinfarkt-Risiko untersucht (Chen et al. 2020b). Der Anstieg in der Exposition (PNC 10-100 nm) war mit einem Anstieg im Herzinfarkttrisikos sechs Stunden später um 3,27% (95% KI 0,27% bis 6,37%) verbunden. Einer weitere Studie an gesunden Teilnehmer:innen verschiedener Kohorten aus Basel, Amsterdam und Utrecht betrachtete 24h-Belastungen durch UFP in Bezug zum Blutdruck und zur Lungenfunktion (van Nunen et al. 2021). Die Autor:innen fanden keinen Zusammenhang zwischen einer 24-stündigen bzw. 2-stündigen UFP-Belastung und dem Blutdruck bzw. der Lungenfunktion. In der dänischen Kohorte Diet, Cancer and

Health – Next Generations wurde der kurzfristige Einfluss von UFP auf HDL (High Density Lipoprotein), Non-HDL-Cholesterin und Blutdruck an 32.851 Personen untersucht (Roswall et al. 2023). Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der 30-tägigen UFP-Exposition mit HDL ($\beta = -0,0025$, 95% KI $-0,043$ bis $-0,006$ pro 10.000 Partikel/cm³), Non-HDL-Cholesterin ($\beta = 0,086$, 95% KI $0,042$ bis $0,130$), dem systolischen Blutdruck ($\beta = -2,45$, 95% KI $-1,70$ bis $3,11$) und dem diastolischen Blutdruck ($\beta = 1,56$, 95% KI $1,07$ bis $20,4$). Die stärksten Assoziationen wurden für übergewichtige Personen und für nicht-verkehrsbedingte UFP gefunden.

Eine chinesische Studie an jungen Studierenden untersuchte Kurzzeiteffekte durch Luftschadstoffbelastung auf den Blutdruck (Guo et al. 2021) und auf die Blutfettwerte (He et al. 2021b). Im Ergebnis zeigte sich ein Anstieg des diastolischen Blutdrucks um 5,9% pro IQR-Anstieg von $5,8$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (95% KI 1,0% bis 11,0%). Die Exposition gegenüber UFP war mit einem verringerten HDL, Apolipoprotein A und ApoA1/ApoB-Spiegel sowie einem erhöhten Apolipoprotein B assoziiert (He et al. 2021b). Wang und Kolleg:innen (2021) beobachteten einen robusten Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber UFP und Veränderungen in mehrfach ungesättigten Fettsäuren PUFAs (d.h. ARA (Omega-6-Arachidonsäure) und EPA (Omega-3-Eicosapentaensäure)) und mehreren Oxylipiden (12-HEPE (12-Hydroxyeicosapentaensäure), 17-HDHA (17-Hydroxydokosahexaensäure), 5,6-DHET (5,6-Dihydroxyeikosatriensäure) und Prostaglandin PGE₂), die bei Entzündungsprozessen eine wichtige Rolle spielen.

In einer Cross-Over-Studie an 22 Nicht-Rauchenden wurde der kurzzeitige Einfluss von flughafenassoziierten UFP des Flughafens Los Angeles auf die Lungenfunktion und auf Entzündungsmarker untersucht (Habre et al. 2018). Die Analysen zeigten, dass ein Anstieg der flughafenassoziierten UFPs mit einem Anstieg des Entzündungsmarkers IL-6 assoziiert war. Eine Cross-Over-Studie an 77 Erwachsenen zeigte einen kurzfristigen Einfluss von verkehrsbezogenen Luftschadstoffen auf den systolischen Blutdruck, aber nicht auf den diastolischen Blutdruck und die Herzrate (Hudda et al. 2021). In der Cross-Over-Studie von Liu et al. (2017) an 50 gesunden Nicht-Rauchenden konnte kein Zusammenhang zwischen der UFP-Exposition und neuronalen Biomarkern in Blut und Urin festgestellt werden. In einer englischen Cross-Over-Studie an Teilnehmer:innen über 60 Jahren mit und ohne Lungen- und Herzerkrankungen zeigte sich bei COPD-erkrankten Teilnehmer:innen eine Verringerung der Lungenfunktion (FEV₁ (forced expiratory volume in one second) und FVC (forced vital capacity)) bei einem Spaziergang in London Oxford Street oder Hyde Park (Sinharay et al. 2018).

In einer weiteren Studie an COPD-Patienten (COPD in Beijing) zeigten Chen et al. (2022), dass UFP insbesondere für COPD-Patienten einen Risikofaktor für systemische Entzündungsreaktionen darstellen. In einer Interventionsstudie untersuchten Lammers und Kolleg:innen (2020) den Einfluss von UFP auf kardiopulmonale Veränderungen bei 21 gesunden Personen am Flughafen Schiphol. Dabei zeigte sich, dass eine kurzfristige flughafenassoziierte UFP-Exposition mit einer verringerten Lungenfunktion (insbesondere FVC) und einer QT-Verlängerung im EKG (Überschreiten der intraventrikulären Erregungsdauer des Herzens) einhergingen. Eine weitere Studie an gesunden Teilnehmer:innen fand einen positiven Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber UFP und dem Anstieg der Herzrate (Rizza et al. 2019). Eine Beobachtungsstudie an 521 Bluthochdruck-Patienten fand einen Anstieg im diastolischen Blutdruck von $2,7$ mmHg (95% KI $0,5$ bis $4,8$) pro 10.000 Partikel/cm³ (Soldevila et al. 2020). In einer US-amerikanischen Querschnittstudie wurde das Risiko einer Luftschadstoff-vermittelten Präeklampsie untersucht (Goin et al. 2021). Hierbei zeigte sich insgesamt wenig Einfluss der UFP-Belastung.

Awuor und Melles (2019) untersuchten Ursachen für einen vorzeitigen Tod bei Einwohner:innen aus Toronto mittels Daten aus einer öffentlich zugänglichen Datenbank. Im Modell wurde eine Vielzahl von Umwelt- und SES (sozioökonomischer Status) bezogenen Variablen einbezogen. Der vorzeitige Tod wird durch Luftverschmutzung begünstigt. Der Zusammenhang zwischen kurzzeitiger Luftschadstoffbelastung und Mortalität wurden in der schwedischen Metropole Stockholm auf der Grundlage von Sterberegisterdaten untersucht (Olstrup et al. 2019). In einer Zeit-Serien-Studie (UFP&HEALTH Study) in 8 urbanen Europäischen Städten (Augsburg, Athen, Barcelona, Kopenhagen,

Helsinki, Rom, Ruhrgebiet, Stockholm) wurde der Einfluss von PNC auf allgemeine Mortalität und kardiovaskuläre Mortalität untersucht (Chen et al. 2018; Stafoggia et al. 2017). Im Ergebnis zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen Feinstaubbelastung und Mortalität bzw. kardiovaskulärer Mortalität. Insbesondere war der Einfluss von UFP auf kardiovaskuläre Mortalität besonders bei höheren Temperaturen ausgeprägt. Auswertungen für das Ruhrgebiet finden sich bei Hennig et al. (2018). Rivas et al. (2021) untersuchten die UFP-bedingte Mortalität (allgemeine, kardiovaskuläre und respiratorische Mortalität) in Barcelona, Helsinki, London und Zürich. Im Ergebnis fand sich erhöhte Risiken für allgemeine Sterblichkeit (Helsinki), kardiovaskuläre Sterblichkeit (Barcelona) und Sterblichkeit aufgrund von respiratorischen Erkrankungen (London und Zürich). Der Einfluss einer kurzzeitigen UFP-Belastung auf die tägliche Mortalität wurde in den drei spanischen Städten Barcelona, Santa Cruz de Tenerife und Huelva untersucht (Tobías et al. 2018). Es fand sich ein Zusammenhang zwischen verkehrsbezogenen UFP und der täglichen Mortalität für Barcelona mit einem Anstieg von etwa 1,5% pro IQR-Anstieg (3.277 Partikel/cm³). Ein ähnliches Bild wurde auch für Santa Cruz de Tenerife beobachtet. Für Huelva, eine Industriestadt, war die Mortalität mit industriebezogenen UFP verbunden (Anstieg um 3,9% pro IQR (12.032 Partikel/cm³)). Schwarz et al. (2023) untersuchten den Einfluss von UFP auf die Mortalität (allgemeine, kardiovaskuläre und respiratorische Mortalität) und Krankenhauseinweisungen (Kardiovaskuläre Erkrankungen (ICD-10: I00-I99), Erkrankungen des Herzens (I00-I52), zerebrovaskuläre Erkrankungen (I60-I69), respiratorische Erkrankungen (J00-J99) und Infektionen der unteren Atemwege (J12-J18 & J20-J22) in Dresden, Leipzig und Augsburg. Im Ergebnis fand sich für die Mortalität ein Anstieg des relativen Risikos von 4,46% (95% KI 1,52% bis 7,48%) pro 3.223 Partikel/cm³ 5 bis 7 Tage nach der UFP-Exposition. Für das Risiko von Krankenhauseinweisungen aufgrund von UFP-Belastungen war insgesamt kein klares Muster für UFP zu beobachten. Das Risiko für Krankenhauseinweisungen aufgrund von respiratorischen Erkrankungen war 2-4 Tage nach UFP-Exposition um 0,69% pro IQR (3.220 Teilchen/cm³) erhöht; bei allerdings nicht statistisch signifikanten Ergebnissen (95% KI -0,28% bis 1,67%). Zuletzt beobachteten Bergmann und Kolleg:innen eine signifikant erhöhte Sterblichkeit nach unmittelbarem UFP-Anstieg um 2.887 Teilchen/cm³ (Lag 0-1) aufgrund von COPD-Erkrankungen (OR: 1,13, 95% KI 1,01 bis 1,26) sowie asthmabedingten Krankenhauseinweisungen (OR = 1,08, 95% KI 1,00 bis 1,16) in Kopenhagen, Dänemark (Bergmann et al. 2023).

2.1.2 Effekte bei Kindern

Kinder stellen eine besonders suszeptible Gruppe hinsichtlich der Auswirkungen von Luftverschmutzung auf die Gesundheit dar. Gründe liegen unter anderem in der noch nicht abgeschlossenen Entwicklung ihrer Lunge und ihres Immunsystems. Ihre Abwehrmechanismen zur Entgiftung sind noch nicht vollständig entwickelt, sie atmen größere Luftmengen pro Körpergewicht ein als Erwachsene und haben einen anderen Stoffwechsel (Oravisjärvi et al. 2011; WHO 2018).

Im Folgenden werden Studien zu den gesundheitlichen Wirkungen von allgemeinen UFP und flughafenassoziierten UFP bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen dargestellt. Hervorzuheben ist, dass die Datenlagen zu den Zusammenhängen von UFP-Belastungen, im Besonderen von flughafenassoziierten UFP, und Gesundheitseffekten bei unter 18-Jährigen weniger umfangreich ist als bei Erwachsenen.

Langzeiteffekte

Die longitudinale spanische Studie BREATHE (BRain dEvelopment and Air polluTion ultrafine particles in sCHool childrEn) Studie in Barcelona schloss 1.439 Kinder der 2. oder 3. Klasse aus 39 Schulen ein (Forns et al. 2017). Die Studie beinhaltete eine Baseline-Untersuchung und zwei Follow-up-Untersuchungen. Als Gesundheitsendpunkte wurde die Leistung des Arbeitsgedächtnisses mit einem Rückwärts-Test beim 2. Follow-up erhoben. Es zeigte sich eine langsamere Entwicklung des Arbeitsgedächtnisses bei Kindern in Schulen, die durch höhere Luftverschmutzung charakterisiert waren (Koeff.: -4,12, 95% KI -5,68 bis -1,83). Weiterhin fanden de Bont und Kolleg:innen (2019), dass UFP-hochexponierte Kinder (höchstes Terzil: > 27.346 Partikel/cm³) ein um 30% erhöhtes Risiko für Übergewicht hatten im Vergleich zu wenig exponierten Kindern (niedrigstes Terzil; OR = 1,30, 95% KI 1,03 bis 1,64).

Die niederländische PIAMA (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy)- Geburtskohorte untersuchte in einer Querschnittsanalyse die Karotis-Intima-Media-Dicke (CIMT) zur Bestimmung des Arteriosklerose-Risikos bei 16-Jährigen (Peralta et al. 2022). Es fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer höheren jährlichen UFP-Belastung und einer Verdickung der Karotis-Intima-Media. In einer weiteren Untersuchung wurde die Lungenfunktion (FEV_1 und FVC) mittels Spirometrie bei 16 Jahren alten Mädchen und Jungen im Rahmen einer medizinischen Untersuchung bestimmt. Die Studie zeigte einen negativen Zusammenhang zwischen UFP-Belastung und den Lungenfunktions-Parametern FEV_1 (-1.06%, 95% KI -2.08% bis -0.03%) und FVC (-0.65%, 95% KI -1.53% bis -0.23%) (Yu et al. 2021). In einer aktuellen Untersuchung der PIAMA Geburtskohorte wurde die Rolle langfristiger UFP-Belastungen bei der Entstehung von Asthma betrachtet (Yu et al. 2022). Dafür wurden Daten von 3.687 Teilnehmer:innen im Alter von bis zu 20 Jahren ausgewertet. Im Ergebnis fand sich ein Risikoanstieg von 8% pro IQR für ein inzidenten Asthma im Kinder- und Jugendalter (OR = 1,08, 95% KI 1,02 bis 1,14). Bouma et al. (2023) untersuchten darüber hinaus den Einfluss auf die Entwicklung von Inhalations- und Lebensmittelallergien, fanden aber keinen UFP-vermittelten Einfluss.

Im Gegensatz zu der niederländischen Studie fand sich in einer kanadischen Kohorte an allen in der Gegend von Montreal zwischen 2000-2015 geborenen Kindern kein Hinweis auf ein erhöhtes Asthma-Risiko bei 13-jährigen in Zusammenhang mit einer pränatalen UFP-Belastung und eine UFP-Belastung in der Kindheit (Da Silveira Fleck et al. 2023).

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde das UFP-bezogene Risiko für angeborene Herzfehler auf der Grundlage der Better Outcomes Registry & Network (BORN) Ontario Datenbank analysiert (Lavigne et al. 2019). Insgesamt fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der UFP-Belastung zwischen der 2.-8. Schwangerschaftswoche (OR = 1,02, 95% KI 0,96 bis 1,08 pro IQR-Anstieg). Allerdings fand sich bei einer Untersuchung von Subtypen ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko von 13% pro IQR-UFP-Anstieg für Ventrikelseptumdefekte (OR = 1,13, 95% KI 1,03 bis 1,33 pro IQR-Anstieg). In einer weiteren Studie untersuchten die Autor:innen das Risiko von inzidentem Krebs in der Kindheit (Lavigne et al. 2020). Insgesamt stieg die Krebsinzidenz (Diagnose vor dem 6 Lebensjahr) statistisch signifikant um 13% mit steigender UFP-Exposition im ersten Trimester an (OR = 1,13, 95% KI 1,03 bis 1,22 pro 10.000 Partikel/cm³).

In einer Studie von Janssen et al. (2022) zu langfristigen Expositionen gegenüber flughafenassoziierten UFP rund um den Flughafen Amsterdam Schiphol in den Niederlanden, wurde ein möglicher Effekt der flughafenassoziierten-UFP-Exposition bei schwangeren Frauen auf die Entwicklung der ungeborenen Kinder gesehen (Janssen et al. 2022). Diese Ergebnisse werden durch eine kürzlich veröffentlichte Studie von Wing et al. gestützt (Wing et al. 2022), in dem der Zusammenhang zwischen der gemeinsamen Belastung durch Flughafenlärm, Flughafen-UFP und straßenverkehrsbedingter Luftverschmutzung (TRAP) auf das Risiko einer Frühgeburt untersucht wurde (Wing et al. 2020; Wing et al. 2022).

Kurzzeiteffekte

In einer australischen Querschnittstudie, die 655 Kinder im Alter von 8-11 Jahren aus 25 Grundschulen in Brisbane untersuchte (Clifford et al. 2018), zeigte sich ein CRP-Anstieg von 19% pro 1.000 UFP/cm³ (OR = 1,19, 95% KI 1,08 bis 1,30) bzw. um 3% pro 1.000 UFP/cm³ während der Schulstunden (OR = 1,03; 95% KI 1,01 bis 1,04). In der EcoMAPPE-Studie (Ecological Momentary Assessment of Personal Particle Exposure) wurden asthmatische und nicht-asthmatische Jugendliche im Alter von 13 bis 17 Jahren hinsichtlich der Lungenfunktion und hinsichtlich respiratorischer Symptome in Bezug zur wöchentlichen UFP-Belastung untersucht. Mit Hilfe von Prognosemodellen konnte ein Zusammenhang zwischen UFP und Atemwegssymptomen geschätzt werden, der bei asthmatischen Kindern im Vergleich zu nicht-asthmatischen Kindern stärker ausgeprägt war (Turner et al. 2021).

Li et al. (2021b) untersuchten in einer Panel-Studie den Einfluss von UFP auf Mundflora, Atmungsfunktion und Entzündungsmarkern bei 65 Schulkindern. In Verbindung mit einer höheren UFP-Belastung beobachteten die Autor:innen eine reduzierte Lungenfunktion, erhöhte FeNO- (Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid) und TNF- α -Werte. Die stärksten Auswirkungen auf die

vorgenannten Parameter wurden im Zeitfenster von 0-72 Stunden gefunden. Weiterhin war die Exposition mit UFP mit einer reduzierten Diversität in der bukkalen Mikroflora und einem erhöhten Auftreten von Streptokokken und Gemella assoziiert. In einer weiteren Panel-Studie wurde der Zusammenhang zwischen Feinstaubbelastung und Nierenfunktion untersucht (Liu et al. 2021). Im Ergebnis ging die Kurzzeitexposition gegenüber PNC mit einer verminderten glomerulären Filtrationsrate einher.

In Beijing wurde mittels einer Zeitreihen-Studie der Einfluss von Luftschadstoffen auf das Aufsuchen der Kindernotaufnahme wegen respiratorischer Erkrankungen bei Kindern unter 14 Jahren untersucht (Fang et al. 2022). Das Risiko, die Notaufnahme wegen respiratorischer Erkrankungen aufzusuchen, stieg mit der UFP-Belastung (ER (Excess-Risiko) = 5,4%, 95% KI 2,4% bis 8,6% pro IQR). Auch Li und Kolleg:innen (2021a) fanden einen Zusammenhang zwischen den Notaufnahmebesuchen aufgrund von pädiatrischen respiratorischen Erkrankungen und der kurzfristigen UFP-Exposition.

In einer ökologischen Studie wurde ein 5-Jahres-Zeittrend für die tägliche Anzahl an Besuchen in der Primärversorgung aufgrund von Diabetes mellitus in Zusammenhang mit der UFP-Belastung untersucht (Viher Hrženjak et al. 2020). Die tägliche Anzahl an Konsultationen aufgrund von Diabetes war statistisch signifikant mit den UFP-Tageskonzentrationen in der Gesamtgruppe und in der älteren Bevölkerung assoziiert. Für Kinder zeigte sich kein Zusammenhang.

Janssen et al. (2022) untersuchten die gesundheitlichen Auswirkungen einer kurzfristigen Exposition gegenüber ultrafeinem Staub rund um den Flughafen Schiphol in Amsterdam, Niederlande, bei Kindern und Erwachsenen. Sie beobachteten, dass Kinder an Tagen mit hoher Belastung häufiger über Atemwegsbeschwerden berichteten und mehr Medikamente benötigten. Diese Zusammenhänge waren bei Kindern stärker, die bereits unter Atemwegsbeschwerden litten und bereits Medikamente dagegen einnahmen (Janssen et al. 2022).

2.1.3 Toxikologie

Toxikologische Untersuchungen mit UFP wurden bisher überwiegend anhand individueller Quellen (= Emissionen) durchgeführt. Hierbei werden die Emissionen quellnah erfasst und untersucht. Das Hauptziel eines solchen Ansatzes besteht darin, experimentelle Schwankungen der Expositionskonzentrationen und der Partikelzusammensetzung zu minimieren. In der Inhalationstoxikologie werden am häufigsten UFP, die von Dieselmotoren erzeugt werden, untersucht. Bisher wurden nur wenige toxikologische Studien veröffentlicht, die sich speziell mit den Auswirkungen von Flugzeugemissionen befassen (Jonsdottir et al. 2019; Delaval et al. 2022). Bei diesem Ansatz kann nicht direkt auf gesundheitliche Wirkungen in der Allgemeinbevölkerung zurückgeschlossen werden, da die quellnahen UFP noch einem erheblichen Veränderungsprozessen unterliegen, bis sie als Exposition gegenüber der Allgemeinbevölkerung in Erscheinung treten. Für die Analyse von Effekten bei beruflich hochexponierten Menschen können sie jedoch wertvolle Hinweise geben.

Darüber hinaus wurden aus einer Vielzahl von Studien mit kommerziell oder experimentell hergestellten Nanopartikeln neue Erkenntnisse über die Wirkmechanismen der „unbeabsichtigt erzeugte“ UFP gewonnen. Inwieweit Experimente mit Nanopartikeln die Wirkung von UFP erklären können, wurde in einer Übersichtsstudie von Stone und Kolleg:innen ausführlich diskutiert (Stone et al., 2017). Beispielsweise konnte in einer experimentellen Studie am Menschen gezeigt werden, dass inhalierte Goldnanopartikel sehr schnell von der Lunge in den Blutkreislauf transportiert werden können, allerdings nur zu einem sehr geringen Anteil (Miller et al., 2017). Studien mit UFP aus einzelnen Quellen und mit spezifischen Nanopartikeln sollten daher in Ergänzung zu toxikologischen Studien betrachtet werden, die Auswirkungen von gesundheitsrelevanteren Partikelmissionen untersucht haben. Hierzu eignen sich vor allem In-vitro-Studien (Zellkulturexperimente) und teilweise tierexperimentelle Untersuchungen mit ortsspezifisch gesammelten Partikeln.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit von Vallibani und Kolleg:innen wurden die toxikologischen Studien zu den Auswirkungen von UFP aus verschiedenen Verkehrsquellen zusammengefasst und bewertet (Vallibani et al., 2023). Zusammenfassend zeigen die bisherigen toxikologischen Studien, dass die

schädlichen Wirkungen von inhalierten UFP hauptsächlich auf der Induktion von Entzündungsprozessen und oxidativem Stress beruhen.

Bisher wurden nur wenige toxikologische Studien durchgeführt, die einen direkten Zusammenhang mit den Auswirkungen von Flughafenemissionen herstellen können. Jonsdottir und Kolleg:innen untersuchen die Wirkung einer kurzfristigen Exposition gegenüber aus einer Flugzeugturbine erzeugte UFP auf die menschliche Lungenepithelzelllinie BEAS-2B unter „Air Liquid Interphase“ (ALI)-basierte Expositionsbedingungen (Jonsdottir et al., 2019). Die Studie zeigte eine Schädigung der Zellmembranen sowie eine Induktion von oxidativem Stress und Sekretion von Entzündungsmediatoren (Zytokine). Die Stärke der Effekte hing unter anderem von der Art des Kraftstoffs und der verwendeten Schubkraft ab (Jonsdottir et al., 2019). In einer Folgestudie wurden die Auswirkungen auf Bronchialepithelzellen von Spendern unter Verwendung ähnlicher Expositionsmethoden und -bedingungen untersucht (Delaval et al., 2021). In dieser Studie wurden auch Entzündungsreaktionen beobachtet, jedoch ohne oxidativen Stress.

Neben den toxikologischen Untersuchungen, die Partikeleigenschaften direkt an der Quelle untersuchen, sind für die Bewertung von gesundheitlich relevanten Mechanismen beim Menschen vor allem toxikologische Studien sinnvoll, die Effekte Umweltpartikeln, denen die Bevölkerung ausgesetzt sind, untersuchen (=Immissionen). Auf der Immissionsebene untersuchten Forschungsgruppen an menschlichen Lungenepithelzellen (16HBE) die Toxizität von UFP. Hierzu wurden UFP am Flughafen Los Angeles (LAX) und in der Innenstadt von Los Angeles gesammelt (He et al., 2018). Darüber hinaus wurden in dieser Studie auch die Auswirkungen von PM_{2,5}-Emissionen aus Turbinen- und Dieselmotoren verglichen (He et al., 2018). Die flughafenbezogenen Proben induzierten eine ähnliche Sekretion entzündlicher Zytokine wie die städtischen Partikelproben. In einer neueren Studie wurden unter „Air-liquid-interface“-Expositionsbedingungen in menschlichen Calu-3-Lungenzellen die Auswirkungen von flughafenassoziierten UFP in der Nähe des Flughafens Schiphol (Amsterdam) mit denen von flughafenunabhängigen Verkehrsemissionen und UFP-Emissionen aus einer Turbine verglichen (He et al., 2020). Auch in diesem Fall zeigten die verschiedenen Proben ein ähnliches Ausmaß an entzündlichen Wirkungen.

In einer tierexperimentellen Studie wurden entzündliche Effekte in den Lungen von Mäusen nach Instillation von flughafenbezogenen Partikeln nachgewiesen (Bendtsen et al., 2019). Die Studie wurde mit PM₄-Proben durchgeführt, die auf dem Vorfeld von zwei verschiedenen Flughäfen gesammelt wurden. Darüber hinaus wurde in dieser Studie eine entzündungsassoziierte Akute-Phase-Reaktion in den Lungen- und Lebergeweben der Tiere gemessen und eine Zunahme der DNA-Schäden in den Lungen. Es sei darauf hingewiesen, dass die Partikel in dieser Mäusestudie nicht eingeatmet, sondern über eine intratracheale Applikationsmethode in die Lunge der Mäuse eingebracht wurden. Die von den flughafenassoziierten Partikeln verursachten Wirkungen waren ähnlich stark wie die von Dieselabgaspartikeln und Carbon Black Nanopartikeln, die parallel in derselben Studie untersucht wurden (Bendtsen et al., 2019).

Die Zahl der Studien über flughafenassoziierte UFP ist bislang sehr begrenzt und bezieht sich im Wesentlichen auf die Lunge als primäres Zielorgan. Die Ergebnisse der verfügbaren Studien deuten jedoch darauf hin, dass die Auswirkungen dieser UFP qualitativ und quantitativ denen der straßenverkehrsbedingten UFP ähneln. Studien über quellenspezifische UFP wie Dieselabgaspartikel und spezifische Nanopartikel zeigen, dass zusätzlich zu den lokalen Wirkungen in der Lunge auch systemische Wirkungen auftreten können, die z. B. mit Herz-Kreislauf- und metabolische Erkrankungen zusammenhängen.

2.1.4 Resümee

Luftverschmutzung ist eine weit verbreitete Umweltbelastung und steht in direktem Zusammenhang mit verschiedenen Gesundheitsproblemen in der Bevölkerung. Die Erfassung von Gesundheitsendpunkten, die durch Luftverschmutzung verursacht werden, ist von entscheidender Bedeutung für die öffentliche Gesundheit und die Entwicklung wirksamer Interventionsstrategien. Neben offensichtlichen Gesundheitsauswirkungen wie Mortalität und chronischen Erkrankungen

spielen subklinische Gesundheitsmarker eine entscheidende Rolle, um die komplexen Wirkungspfade zu verstehen, die von der Exposition gegenüber Luftschadstoffen zur manifesten Erkrankung führen. Biologische Mechanismen sind vor allem die Induktion von oxidativem Stress und von Entzündungsprozessen.

Zusammenfassend kann auf Grundlage der Literaturrecherche festgehalten werden, dass die Exposition gegenüber UFP bei Erwachsenen zu Erkrankungen der Atemwege und des Herz-Kreislauf-Systems führen kann. Weiterhin finden sich Belege aus mehreren Studien für eine UFP-bezogene Beeinflussung von metabolischen Parametern und Entzündungsparametern. Einige Studien finden ein erhöhtes UFP-bezogenes Risiko für Krebserkrankungen, insbesondere für Hirntumoren.

Auch bei Kindern können gesundheitliche Kurz- (Atemwegsbeschwerden, verminderte Lungenfunktion, erhöhte Entzündungsparameter, verminderte Nierenfunktion) und Langzeiteffekte (Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit, verminderte Lungenfunktion, erhöhtes Asthmarisiko, Übergewicht, Zunahme der Krebsinzidenz und der Frühgeburten) durch die Belastung mit UFP durch einzelne Studien belegt werden.

Insgesamt ist die Evidenzlage zu gesundheitlichen Effekten von UFP, und im Besonderen von Langzeiteffekten durch UFP, bei Erwachsenen und Kindern noch unzureichend. Aus Studien zur allgemeinen Luftverschmutzung ist bekannt, dass Kinder, genau wie Personen mit Vorerkrankungen oder mit niedrigem sozio-ökonomischen Status, besonders vulnerabel für Effekte von Luftverschmutzung sind (Mathiarasan und Hüls 2021). Dies liegt bei Kindern unter anderem daran, dass ihre Lunge und ihr Immunsystem noch nicht vollständig entwickelt sind und die Abwehrmechanismen ihrer Körper zur Entgiftung noch nicht ausgereift sind. Zudem atmen Kinder im Vergleich zu Erwachsenen größere Luftmengen (und damit auch Luftschadstoffe) pro Kilogramm Körpergewicht ein, so dass sie im Verhältnis eine höhere Exposition erfahren (Oravisjärvi et al. 2011; WHO 2018).

Eine nur sehr kleine Zahl von Studien hat bisher die Wirkungen von flughafenassoziierten oder anderen quellspezifischen UFP untersucht. Nur ein Teil der Studien berücksichtigt bisher umfassend wichtige Ko-Expositionen wie Feinstaub, Stickoxide und Lärm. Zusammenfassend stellen wir fest, dass weiterhin erhebliche Wissenslücken über die unabhängigen Wirkungen von UFP bestehen und bisher nur allererste Evidenz für Wirkungen von flughafenassoziierten UFP vorhanden ist.

2.2 Hypothesenbildung und Entwicklung eines Wirkmodells

Ausgehend von der Evidenzsynthese der Literaturrecherche unter der Forschungsfrage „Erhöht die Exposition gegenüber Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP das Risiko für gesundheitliche Beeinträchtigungen und spezifische Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung?“ wurden Hypothesen auf Grundlage aktueller epidemiologischer, toxikologischer und sonstiger umweltmedizinischer Studien generiert. Anschließend wurde auf Grundlage der Hypothesen ein integratives Modell zur Wirkung von UFP auf die Gesundheit (Wirkmodell) entwickelt. Die Hypothesen sowie das entwickelte Wirkmodell dienen als Basis für die Ausarbeitung der Kurzsteckbriefe über mögliche Studiendesigns einer Wirkungsstudie.

Tabelle 1. PECOS Kriterien (nach Seidler et al. 2021)

P	Population: Allgemeinbevölkerung, vulnerable Bevölkerungsgruppen (z.B. Kinder, Personen mit spezifischen Vorerkrankungen)
E	Exposition: Gesamt-UFP und speziell flughafenassoziierte UFP (Kurzzeit, wiederholt, Langzeit)
C	Comparison/Vergleichsgruppe: Nicht (bzw. weniger) UFP-exponierte Bevölkerungsgruppen
O	Outcome/Gesundheitsendpunkt: Manifeste Erkrankungen, insbesondere respiratorische Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebserkrankungen, neurologische und psychische Erkrankungen sowie deren subklinische Frühindikatoren (u.a. physiologische Gesundheitsvariablen,

	vorgelagerte Gesundheitsendpunkte); Entwicklungsverzögerungen, Wachstumsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern; Beeinträchtigungen der physischen und psychischen Gesundheit
S	Studiendesign: Epidemiologische Studien, sonstige umweltmedizinische Studien einschließlich Laborstudien

Unter Anwendung der PECOS-Kriterien (Tabelle 1) lassen sich folgende Hypothesen generieren:

- 1) Die UFP-Exposition (insgesamt und quellenspezifisch) in der Region um den Flughafen Frankfurt ist erhöht und variiert abhängig von verschiedenen Einflussquellen.
- 2) Es besteht ein unabhängiger Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP und anderen Luftschadstoffen in der Region um den Flughafen Frankfurt und der **kurzfristigen** Gesundheit der Allgemeinbevölkerung und in vulnerablen Gruppen (Beeinträchtigungen der Lunge, des Herz-Kreislaufsystems, des Stoffwechsels, des Nervensystems, allgemeines/subjektives Wohlbefinden, Psyche, Kognition, Riechvermögen, chronische Erkrankungen, Sterblichkeit).
- 3) Es besteht ein unabhängiger Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP und anderen Luftschadstoffen in der Region um den Flughafen Frankfurt und der **langfristigen** Gesundheit der Allgemeinbevölkerung und in vulnerablen Gruppen (Beeinträchtigungen der Lunge, des Herz-Kreislaufsystems, des Stoffwechsels, Demenz und Depression, Krebserkrankungen, allgemeines/subjektives Wohlbefinden, Kognition, Riechvermögen, chronische Erkrankungen, Krankenhauseinweisungen, Sterblichkeit).
- 4) Eine Exposition gegenüber Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP führt zu signifikanten Änderungen in verschiedenen subklinischen Gesundheitsendpunkten.
- 5) Unterschiedliche Partikelgrößen, Oberflächenbeschaffenheiten, chemische Inhaltsstoffe sowie Wasserlöslichkeit oder Flüchtigkeit von Partikeln haben unterschiedliche Auswirkungen auf die Gesundheit, was auf eine vielfältige Wirkungsweise dieser Faktoren in Bezug auf gesundheitsrelevante Effekte hindeutet.
- 6) **Vulnerable Individuen/ Gruppen weisen** eine stärkere Veränderung der Gesundheit auf.

Das entwickelte Wirkmodell (Abbildung 1) stellt generell den Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber Luftschadstoffen und der menschlichen Gesundheit sowie toxikologischen Effekten in Zellsystemen, wie z. B. Lungenzellen dar. Dabei werden verschiedene Expositionen, zeitliche Dimensionen, Gesundheitsendpunkte und potenzielle Störvariablen sowie unterschiedliche Bevölkerungsgruppen berücksichtigt. Dieses Modell ist sowohl für Gesamt-UFP als auch für flughafenassoziierte UFP anwendbar.

Exposition

Das abgebildete Wirkmodell zeigt auf der linken Seite, dass die Art der Luftschadstoffe sowie deren Quantität und Verweilzeit eine Rolle für die Gesundheitseffekte spielen. Neben den Gesamt-UFP und den sehr kleinen (<20 nm) flughafenassoziierten UFP können auch größere Partikelfractionen und verschiedene Gase negative Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit haben. Problematisch bei der Untersuchung der isolierten Effekte ist, dass sich die Expositionen zum Teil erheblich überlappen und dadurch eine Trennung von Effekten erschwert wird.

Zeitliche Dimension der Exposition

Generell wird zwischen kurzfristigen (akuten) und langfristigen (chronischen) gesundheitlichen Wirkungen unterschieden, welche mit unterschiedlichen Studiendesigns untersucht werden müssen. So wird in Kurzzeitstudien eine zeitliche Variation der Exposition (zwischen Stunden- bzw. Tageswerten von Luftschadstoffen) betrachtet, beispielsweise in Zeitreihenstudien zur Mortalität oder in Panelstudien mit wiederholten Messungen bestimmter subklinischer Gesundheitsparameter. Für Studien dieser Art werden häufig zentral platzierte Messungen der Luftqualität verwendet. Hierdurch wird lediglich die zeitliche Variabilität der Schadstoffe betrachtet, nicht jedoch die Tatsache, dass in

bestimmten Gebieten die Luftverschmutzung höher oder geringer ist. Kurzfristige Auswirkungen der Luftverschmutzung werden über vegetative Reflexe des autonomen Nervensystems sowie über entzündliche Reaktionen in der Lunge und oxidativen Stress vermittelt, die nachfolgend Entzündungsreaktionen im gesamten Organismus auslösen können (siehe Wirkungspfade).

Im Gegensatz dazu untersuchen Langzeitstudien die Effekte der Luftverschmutzung die dadurch zustande kommen, dass in bestimmten Stadtgebieten, entlang von stark befahrenen Straßen oder in der Nähe von Industrieanlagen langfristig höhere Schadstoffkonzentrationen vorliegen. Hierzu ist es notwendig, Informationen über die jährlichen gemittelten Schadstoffkonzentrationen an vielen Stellen in der Studienregion zu erfassen. Dies geschieht üblicherweise mit einer Kombination aus Messungen und Modellierungen. Langfristige Auswirkungen der Luftverschmutzung werden ebenfalls über entzündliche Reaktionen in der Lunge und oxidativen Stress vermittelt, die nachfolgend immer wieder Entzündungsreaktionen und hierdurch chronische Krankheitsprozesse im gesamten Organismus auslösen können (siehe Wirkungspfade).

Wirkungspfade

Die potenziellen Wirkungspfade von UFP auf den Körper werden als Pfeile in der Abbildung dargestellt. Als physiologische Mechanismen, die diese Auswirkungen von Luftschadstoffen auf die Gesundheit erklären, wird erstens davon ausgegangen, dass Luftschadstoffe durch bestimmte Rezeptoren in der Lunge vegetative Reflexe auslösen, und damit die vegetative Balance des Körpers beeinträchtigen. Dies geschieht innerhalb von Minuten, was die kurzfristigen Auswirkungen von Luftschadstoffen z. B. auf die Herzfunktion erklärt. Zweitens kommt es zu einer entzündlichen Reaktion der Lunge sowie zu oxidativem Stress, die sich als subklinische Entzündung auf den ganzen Organismus ausweiten können. Hierdurch kommt es zu kurzfristigen Auswirkungen innerhalb von Stunden bis Tagen, wie z. B. eine erhöhte Neigung zur Blutgerinnung und damit zu einer möglichen Auslösung von Herzinfarkten und Schlaganfällen. Die subklinische Entzündung kann bei wiederholtem Auftreten durch eine langfristige Belastung auch eine chronische Beeinträchtigung verschiedenster Organe zur Folge haben. Schließlich nimmt man an, dass insbesondere UFP aus der Lunge in das Kreislaufsystem gelangen und die Funktion des zentralen Nervensystems sowie anderer Organsysteme stören können.

Gesundheitsendpunkte

Die untersuchten Gesundheitsendpunkte können mit einem Eisberg verglichen werden: Die Spitze des Eisbergs sind (ursachenspezifische) Mortalität sowie chronische Erkrankungen. Diese Daten werden häufig routinemäßig erfasst und können unter bestimmten Umständen für Forschungszwecke verwendet werden, beispielsweise mit einer Zeitreihenanalyse und einer Sekundärdatenanalyse. Allerdings betreffen diese Gesundheitseffekte nur einen kleineren Teil der Bevölkerung. Ein größerer Teil leidet unter bestimmten Symptomen oder die Gesundheitsauswirkungen sind sogar nur mittels sogenannter subklinischer Marker wie z. B. Entzündungsmarker messbar. Das entspricht dem Teil des „Eisbergs“, der sich unter Wasser befindet. Da die Veränderung dieser subklinischen Marker nicht vom Menschen selbst gespürt werden können, können sie nur durch relativ aufwändige Untersuchungen wie z. B. Blutabnahmen zur Analyse von Entzündungsmarkern, Lungenfunktionstests und/oder kognitive Funktionstests, erfasst werden. Hierzu sind Studientypen notwendig, bei denen Untersuchungen am Menschen in einem Studienzentrum durchgeführt werden. Dies wird in Kohortenstudien oder Panelstudien gemacht. Die Notwendigkeit, subklinische Gesundheitsmarker zu messen, liegt in ihrer Fähigkeit, Veränderungen im Organismus zu erfassen, die auf den ersten Blick nicht offensichtlich sind. Diese Marker dienen als Indikatoren für subtile Veränderungen auf zellulärer oder molekularer Ebene, bevor manifeste Symptome auftreten. Ein umfassendes Verständnis dieser subklinischen Marker ist entscheidend, um die biologischen Mechanismen zu identifizieren, die von der Exposition gegenüber Luftschadstoffen zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen. Durch die Erfassung und Analyse dieser Marker können Forscher Einblicke in die Frühstadien von Krankheitsprozessen gewinnen und Interventionen entwickeln, um die Entwicklung ernster Krankheiten zu verhindern oder zu verzögern.

Population

Gesundheitsschädliche Effekte von Luftschadstoffen allgemein also auch von UFP sind sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch vulnerablen Gruppen belegt. Als vulnerable Gruppen werden Personen bezeichnet, die nicht über individuelle oder kollektive Fähigkeiten verfügen, um Umwelteinflüssen adäquat zu begegnen. Diese Personen erkranken schneller oder stärker als die allgemeine Bevölkerung. So gelten vor allem Kinder, ältere Menschen und Menschen mit Vorerkrankungen als besonders gefährdet. Kinder, weil sie noch im Wachstum sind und sich negative Entwicklungen, beispielsweise von Lunge und Gehirn, bis ins Erwachsenenalter ausdehnen können. Zudem verbringen Kinder oft mehr Zeit im Freien und sind daher häufig stärker exponiert als Erwachsene. Ältere Menschen und Menschen mit Vorerkrankungen haben häufig ein geschwächtes Immunsystem und sind daher anfälliger für zusätzliche negative Umwelteinflüsse. Hochexponierte Gruppen sind für die Forschung eine sehr relevante Gruppe, weil sie einer großen Menge des zu untersuchenden Schadstoffs ausgesetzt sind, und daher davon ausgegangen wird, dass sich negative Auswirkungen früher und/oder stärker zeigen.

Studientypen

Anwendbare Studiendesigns sind am rechten Rand der Abbildung eingezeichnet. Die zeitliche Dimension, der gesundheitliche Endpunkt von Interesse und die interessierende Population bestimmen das effektivste Studiendesign. Zusätzlich zu epidemiologischen Studien sind toxikologische Untersuchungen an bestimmten Organsystemen wie beispielsweise Lungenzellen von großer Bedeutung, um die spezifischen Wirkungspfade von Luftschadstoffen zu identifizieren und zu validieren. Durch die Kombination von epidemiologischen Studienergebnissen mit toxikologischen Erkenntnissen können Forscher ein umfassendes Bild der gesundheitlichen Auswirkungen von Luftverschmutzung zeichnen.

Kovariate

Das Wirkmodell zeigt darüber hinaus wichtige Kovariaten, die den zu untersuchenden Zusammenhang zwischen Exposition und Gesundheitseffekt beeinflussen können. So ist beispielsweise bekannt, dass ein niedriger sozioökonomischer Status mit einer höheren Luftschadstoffbelastung und zugleich mit häufigerem Rauchen und einer schlechteren Ernährung assoziiert ist. Ebenso geht mit einer hohen Luftschadstoffbelastung häufig auch eine hohe Lärmbelastung einher, sodass es hier zu synergistischen Effekten kommen kann. Diese Kovariaten müssen mit erhoben und bei der Analyse mitberücksichtigt werden.

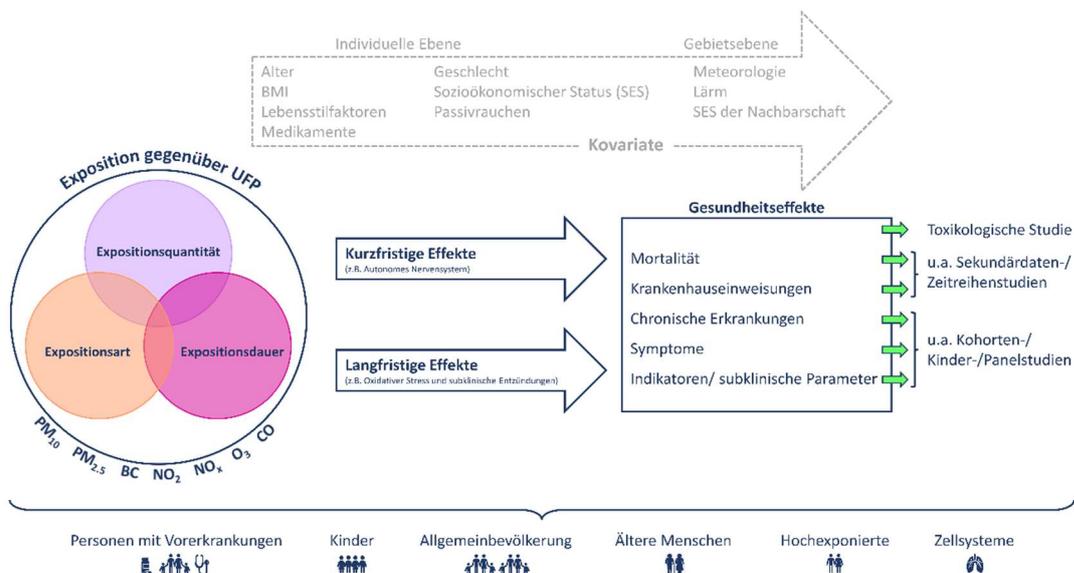


Abbildung 1. Integratives Modell zur Wirkung von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP auf die menschliche Gesundheit sowie toxikologischen Effekte auf Zellsysteme wie z. B. Lungenzellen (Eigene Darstellung).

3 Kurzsteckbriefe

Das Kapitel 3 *Kurzsteckbriefe* beinhaltet das **Arbeitspaket 2** (Ausarbeitung von Kurzsteckbriefen für verschiedene mögliche Studienmodule einer Wirkungsstudie unter Berücksichtigung unterschiedlicher Disziplinen, Endpunkte und ggf. auch unterschiedlicher Untersuchungsgruppen) und das **Arbeitspaket 3** (Anforderungen an das Messen und Modellieren der UFP-Exposition). Ebenfalls enthalten sind hier die detaillierten Ausarbeitungen der einzelnen Studien (siehe **Arbeitspaket 5**) unter Einbezug der für die Region besonders relevanten Endpunkte, der Darstellung der Methodik und den zu erwartenden Ergebnissen, Risiken und Vermeidungsstrategien, der Beschreibung der erforderlichen Expositionsdaten und deren Erfassung. Es werden in den Kurzsteckbriefen darüber hinaus die Datenerfordernisse und erforderlichen Beschaffungsvorgänge, die Sicherung der Qualität der Daten, die Zeitpläne und orientierenden Kostenabschätzungen dargestellt.

Die Rhein-Main-Region mit dem Frankfurter Flughafen ist besonders geeignet, um die gesundheitlichen Auswirkungen von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP zu untersuchen. Der Flughafen Frankfurt Main ist, gemessen an den Fluggastzahlen, der größte deutsche Flughafen und hat das größte Frachtaufkommen aller Flughäfen in Europa. Mit dem Bau eines dritten Terminals seit Oktober 2015 soll der Flughafen bis 2026 erweitert werden. Entsprechend aktuellen Untersuchungen des Hessischen Landesamtes für Naturschutz, Umwelt und Geologie (HLNUG) liegt die mittlere Konzentration von UFP in unmittelbarer Umgebung des Flughafens im Bereich zwischen 6.500 bis 10.000 Partikel pro cm^3 (Ditas et al. 2022). Als besonders belastet gelten das Flughafengelände und das Gewerbegebiet in Raunheim-Mönchhof. Weht der Wind aus der Richtung des Flughafengeländes, so steigt an allen UFP-Messstationen die UFP-Konzentration an. Dabei wird die übliche Hintergrundbelastung teilweise um ein Vielfaches überschritten. UFP-Emissionen vom Flughafen werden in weiter entfernten Messstationen nachgewiesen, wobei der zusätzliche Beitrag mit Entfernung vom Flughafen exponentiell abnimmt. In Frankfurt-Riedberg (etwa 14 km vom Flughafen entfernt) wurde bei Wind aus Richtung Flughafen eine Erhöhung flughafenassoziierten UFP um etwas mehr als 25% festgestellt. Bei südwestlichem Wind sind weite Teile des Frankfurter Stadtgebietes und damit die Frankfurter Allgemeinbevölkerung von einer erhöhten UFP-Immission betroffen.

Das interdisziplinäre Konsortium bietet nachfolgend eine Kombination an verschiedenen Studiendesigns an, um Kurz-, Mittel- und Langzeiteffekte von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP-Belastungen auf die Morbidität bzw. Mortalität in der Wohnbevölkerung im Rhein-Main-Gebiet zu untersuchen. Jeder Steckbrief stellt dabei zentral ein Studienmodul vor, das ggf. mit Erweiterungen (sogenannte „Add-ons“) ergänzt werden kann. Um eine möglichst umfassende Untersuchung von Effekten von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP durchführen zu können, wird von dem Konsortium eine Kombination aus den hier vorgestellten Modulen empfohlen.

Die Basis der Wirkungsuntersuchungen ist eine ausreichend gute Expositionserfassung gegenüber UFP für alle Studienteilnehmer:innen. Dies stellt hohe Anforderungen an die Expositionserhebung dar, da UFP sowohl zeitlich als auch räumlich hoch variabel sind und die Methoden, die üblicherweise für die Expositionserhebung gegenüber größeren Partikeln angewandt werden, bei UFP nicht ausreichen. Für die kurzfristigen Gesundheitseffekte von UFP sind vor allem zeitlich hoch aufgelöste Messungen der Partikelanzahl und der Größenverteilung wichtig (stündlich bis täglich), die durch zeitlich hoch aufgelöste Modellierungen der Partikelanzahl ergänzt werden können. Für die langfristigen Effekte sind vor allem räumlich hoch aufgelöste Modellierungen von Jahresmittelwerten der Partikelanzahl wichtig (Auflösung mindestens 50 m). Zusätzliche Messungen und Modellierungen können zur Quellenzuordnung genutzt werden. Hierzu gehören die Größenverteilung, die Oberfläche, die chemische Zusammensetzung und evtl. neu-diagnostizierte quellenspezifische Marker, sowie die Differenzierung nach Flüchtigkeit. Bei allen epidemiologischen Studien kann mit relativ geringem Zusatzaufwand eine Analyse dieser quellenspezifischen Zusatzinformationen erfolgen. Der limitierende Faktor ist hierbei vor allem der zeitliche und finanzielle Aufwand der Messungen und Modellierungen sowie der Zusatznutzen in Abhängigkeit von der Validität der Modellierungen und der Expositionszuweisung. In jedem Steckbrief wurde daher basierend auf den bereits vorhandenen bzw.

den geplanten Mess- und Modellierungskampagnen erläutert, was hiervon genutzt werden kann und welche weiteren Expositionsdaten als Hauptexposition wichtig sind bzw. als zusätzliche Expositionen die Aussagen noch weiter vertiefen können. Dabei lässt sich der tatsächliche Nutzen erst beurteilen, wenn Ergebnisse zur Validität der Modelle und der Expositionszuweisungen vorliegen. Das Konsortium präsentiert die folgenden 6 Steckbriefe, gegliedert in Studien zur Erfassung von Kurzeffekten, Studien zur Erfassung von Langzeiteffekten und Studien zur kombinierten Erfassung von Kurzzeit- und Langzeiteffekten. Jeder Kurzsteckbrief beinhaltet Informationen zu dem benötigten und verwendeten Expositions-konzept. Die Anforderungen an das Messen und das Modellieren der UFP-Expositionen werden beschrieben. Dabei wird die zeitliche Dimension der zu untersuchenden gesundheitlichen Wirkung festgelegt, die Anforderungen an die räumliche Auflösung der Schadstoff- und Lärmmodelle sowie der Expositionszuweisungen genannt. Des Weiteren werden Angaben zu retrospektiven Expositionszuweisungen, zur zeitlichen Auflösung der UFP-Belastung und zur Erfassung der persönlichen Exposition gemacht. Der Vollständigkeit halber ist weiterhin ein Steckbrief beschrieben, der eingangs diskutiert, aber letztlich nicht mit in das Gesamtkonzept aufgenommen wurde (siehe Kapitel 3.4). Die Hauptgründe dafür sind im entsprechenden Kapitel dargelegt.

3.1 Erfassung von Kurzzeiteffekten

3.1.1 Toxikologische Studie zu humanen Lungenzellmodellen (TOX)

Kurztitel: Toxikologische Studie

Zusammenfassung

Das Ziel dieser toxikologischen Studie ist die Untersuchung der Wirkung ultrafeiner Partikel (UFP) auf Lungenzellen. Der Hauptforschungsansatz umfasst die Analyse der Auswirkungen von UFP auf menschliche Lungenmodelle unter Verwendung fortschrittlicher Mobilgeräte. Dazu erheben Expositionsgeräte erstens die lokalen Luftschadstoffe (inklusive UFP) auf Zellen, die anschließend im Labor hinsichtlich der Expression von Biomarkern für Lungenerkrankungen untersucht werden. Zweitens sind Geräte zur simultanen Charakterisierung der Expositionen vorgesehen. So werden sowohl die Expositionskonzentrationen als auch die physikalisch-chemischen Eigenschaften und damit die potenziellen Quellen der Luftschadstoffgemische hinsichtlich der Wirkung in den Lungenzellmodellen untersucht. Die spezifischen toxikologischen Studien sollten an Standorten und in bestimmten Zeiträumen durchgeführt werden, die für die spezifischen epidemiologischen Studiendesigns von unmittelbarer Bedeutung sind. Dadurch ergibt sich ein optimaler Vergleich der Effekte zwischen den toxikologischen Studien und den Humanstudien. Die Studien können an Standorten in unmittelbarer Nähe des Flughafens, an studienrelevanten Messstationen in der Umgebung des Flughafens oder an Wohnorten durchgeführt werden. Eine Messkampagne umfasst in der Regel zwei Wochen. Orte, Zeiträume und die Anzahl der Kampagnen hängen von der Einbettung in die epidemiologische Studie ab.

Des Weiteren können innerhalb einer Studienkampagne bestimmte Expositionsmodifikationen eingeführt werden, um die biologische Wirkung von UFP von den Wirkungen anderer gleichzeitig inhalierten Luftschadstoffe differenzieren zu können. Der zusätzliche, optionale Forschungsansatz (=Add-on) beinhaltet das Sammeln einer großen Anzahl von Staubproben (UFP und/oder Feinstaub) mit Hilfe von Filtern. Nach Transport und Lagerung der Filter werden die extrahierten Partikel verschiedenen toxikologisch relevanten Testmodellen zugeführt, z. B. Hochdurchsatz-Testsystemen. Dieser Ansatz dient der Untersuchung der zeitlichen und räumlichen Variabilität der Auswirkungen von UFP in der Umgebung des Flughafens. Die generierten toxikologischen Datensätze werden mit Daten aus den Expositionsstudien und, sofern die gleichen experimentellen Ansätze verwendet werden, mit Erkenntnissen aus unabhängigen Studien an anderen Flughäfen verknüpft. Darüber hinaus könnten relevante toxikologische Endpunkte als mögliche zusätzliche Expositionsmetriken zur verbesserten Expositions-Wirkungs-Bewertung in die epidemiologischen Studien aufgenommen werden.

Allgemeine Information	
Hintergrund	
Stand der Forschung, Wirkmodell	<p>Die Epidemiologie und die Toxikologie stellen die beiden Forschungsfelder dar, die grundlegend zur gesundheitlichen Risikobewertung beitragen (Adami et al. 2011). Sie ergänzen sich bei der Identifizierung kausaler Zusammenhänge zwischen der Exposition gegenüber Umwelteinflüssen und den Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit. In Bezug auf die Untersuchung von Luftschadstoffen wurden in den letzten Jahren fortschrittliche menschliche Lungenmodelle entwickelt, um das Verständnis der zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen zu verbessern und zudem traditionelle Tierstudien in der Toxikologie zu reduzieren. So werden heutzutage „Air Liquid Interphase“ (ALI)-basierte Expositionssysteme verwendet, die eine realistischere Exposition gegenüber Luftschadstoffen einschließlich UFP ermöglichen (Doak et al. 2022; Zimmermann et al. 2023). Exponierte Lungenmodelle werden so auf die Expression spezifischer Biomarker für Lungenkrankheiten analysiert (Stone et al. 2017; He et al. 2021a; Oeder et al. 2015). Darüber hinaus können mobile ALI-Systeme vor Ort eingesetzt werden, um die Ermittlung/Sammlung der realen Luftverschmutzung zu optimieren. In Kombination mit einer geeigneten Expositionscharakterisierung in diesen Systemen können spezifische physikalisch-chemische Eigenschaften der UFP und damit ihre potenziellen Quellen mit den beobachteten biologischen Reaktionen in Verbindung gebracht werden. ALI-basierte Expositionssysteme können auch die Auswirkungen von UFP von anderen gleichzeitig bestehenden Luftschadstoff-Expositionen experimentell unterscheiden. Eine andere Entwicklung in der Inhalationstoxikologie, insbesondere im Hinblick auf die Wirkung von Partikeln, umfasst die toxikologische Analyse von einer Vielzahl an Proben mit Referenzstandards aus unterschiedlichen Orten oder Zeiträumen (Wessels et al. 2010). Die Verknüpfung dieser generierter Datensätze mit Expositionsdaten trägt zu einem verbesserten Einblick in die Wirkungsmechanismen von Partikeln in Bezug auf ihre spezifischen physikalisch-chemischen Eigenschaften bei (Lippmann et al. 2013; He et al. 2020).</p>
Spezifische Forschungsfragen	<ul style="list-style-type: none"> • Wie charakterisiert sich die Wirkung von UFP auf menschliche Lungenzellmodelle unter realistischen Expositionsbedingungen? • Wie wirkt UFP auf menschliche Lungenzellmodelle unter Abgrenzung anderer gleichzeitig inhalierten Luftschadstoffe? • <i>Add-on: Inwiefern variiert die Wirkung von UFP zeitlich und räumlich in der Umgebung des Flughafens?</i> • <i>Add-on: Wie ist die Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen UFP und der Lungengesundheit?</i>
Vorteile des Designs	<ul style="list-style-type: none"> • Spezifische Wirkungen von UFP auf Lungenzellen können in Bezug auf ihre Expositionskonzentration sowie quellenbezogenen physikalisch-chemischen Eigenschaften bewertet werden • Mögliche synergistische und additive Effekte von UFP und anderen vorhandenen Luftschadstoffen (größere Partikel und Gase, einschließlich flüchtiger organischer Verbindungen) können identifiziert werden • Die Kombination führt zu einem höchstmöglichen Integrationsgrad zwischen toxikologischen und epidemiologischen Ergebnissen und zu einer optimalen Interpretation der Gesundheitseffekte • <i>Add-on: Orts- und zeitbezogene Daten zur toxischen Wirkung von gesammelten Staubproben können für eine erweiterte Verknüpfung von Expositions- und Wirkungsdaten aus der epidemiologischen Forschung genutzt werden</i> • <i>Add-on: Biologische wirkungsbezogene Expositionsmetriken können in den epidemiologischen Studiendesigns verwendet werden</i>

Nachteile des Designs	<ul style="list-style-type: none"> Erfordert den gleichzeitigen Vor-Ort-Einsatz vieler komplexer Geräte für optimale Kultivierungs- und Expositionsbedingungen der Lungenzellen sowie Luftschadstoffmessungen <i>Add-on: Bei toxikologischen Versuchen mit Partikelproben über Filtersammlungen werden mögliche verändernde Wirkungen durch flüchtige, kurzlebige Partikel und gasförmige Verbindungen nicht berücksichtigt</i>
-----------------------	---

Gesamtkosten

Tabelle 2. Gesamtkosten der toxikologischen Studie

Modul	Einzelmodule (mit Überarbeitungen nach Workshop 1)	Vorschlag Gesamtkonzept	Vorschlag Konzept 1	Vorschlag Konzept 2
	T€	T€	T€	T€
Toxikologische Studie	130	130	130	130

* Die angegebenen Kosten beziehen sich auf eine toxikologische Messkampagne, die zu den Studienmodulen ergänzt werden kann

Add-on: ca. 250.000 €

Zeitlicher Gesamtaufwand	Abhängig vom epidemiologischen Studiendesign, mit dem die toxikologische Studie verknüpft wird
Notwendige Datengrundlage	Das grundlegende Prinzip der toxikologischen Forschung ist die Abbildung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Daher sollen während der Durchführung der Toxizitätsstudien alle Vor-Ort-Expositionen gegenüber UFP und anderen relevanten Luftschadstoffen umfassend gemessen werden. Zusätzlich können diese Kurzzeitdaten mit Messdaten der HLNUG-Stationen verknüpft werden. Auf diese Weise kann die Repräsentativität der Expositionen während der Toxizitätskampagnen abgeschätzt werden.
Einschätzung der Machbarkeit	<p>Vor-Ort-Toxikologische Untersuchungen mit <i>in vitro</i> Lungenmodelle sind relativ neu und logistisch sowie personell sehr aufwendig. Sie erfordern u. a. eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit in den Bereichen Toxikologie, Ingenieurwissenschaften sowie Zell- und Molekularbiologie.</p> <p><i>Add-on: Toxikologische Analysen von auf Filtern gesammelten Partikeln sind in vielen Laboratorien Routine. Ergebnisse dieser Forschungen können daher mit veröffentlichten Daten aus ähnlichen Studien mit Partikelproben, die an anderen Flughäfen entnommen wurden, sowie anderer Expositionsquellen (z. B. Straßenverkehr) verglichen werden.</i></p>

Methodik

Allgemein

Zeitliche Dimension	Kurzzeiteffekte
Studiendesign	<p>Mittels eines automatisierten Systems wird die vorhandene Umgebungsluft in feuchte- und temperaturgeregelte Einheiten gesaugt. Hierin werden vorkultivierte Lungenzellen an der Luft-Flüssigkeits-Grenzschicht (<i>engl.</i> „Air Liquid Interface“ - ALI) den partikulären und gasförmigen Verbindungen ausgesetzt. Nach bestimmten Expositionszeitintervallen werden die Zellen und Flüssigkeiten unter der Zellkultur („Basalmedium“) zur Analyse relevanter Biomarker für Lungenkrankheiten gesammelt. Die Durchführung dieser Experimente an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen innerhalb einer Kampagne sowie die Durchführung unterschiedlicher Kampagnen (saisonal bzw. standortspezifisch) ermöglicht die Werte der relevanten Biomarker mit den gleichzeitig gemessenen Expositionsdaten zu verknüpfen.</p>

	<p><i>Add-on: Partikel werden mit Staubsammlern auf Filtern gesammelt und unter kontrollierten Bedingungen transportiert und gelagert. Nach einem anschließenden standardisierten Extraktionsverfahren können die Zellmodelle mit den Partikelgemischen belastet werden. Mittels „High Content“-Methoden kann die Wirkung vieler Partikelproben inklusive Referenzstandards dosisabhängig analysiert werden.</i></p>
Studienregion	<p>Die Standortauswahl sollte auf Basis der epidemiologischen Studien erfolgen, um einen Wirkungsvergleich in beiden komplementären Forschungsansätzen zu ermöglichen. Relevante Standorte sind u.a. (1) Studienorte am oder in unmittelbarer Nähe des Flughafens, (2) Orte, an dem eine Kohorten- oder Panelstudie stattfindet, z. B. Schulen, an denen Kinder untersucht werden. Standorte könnten direkt mit verfügbaren oder geplanten Messstationen (Belastungsstudie) und Studienzentren der epidemiologischen Untersuchungen angeglichen werden.</p> <p><i>Add-on: Standorte und Zeitintervalle sollen nach Beratung durch die Expositionsmessung-/Modellierungsexperten (Belastungsstudie) ausgewählt werden. Somit können auch ausgewählte Toxizitätsdaten als zusätzliche Expositionsmetrik verwendet werden.</i></p>
Zu erwartende Erkenntnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse werden darüber Auskunft geben, inwieweit UFP die Expression von krankheitsrelevanten Biomarkern in Lungenzellmodellen in Abhängigkeit von ihrer Konzentration und ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften induzieren. • Es können Aussagen darüber getroffen werden, wie Art und Stärke der Wirkung von UFP auf Lungenzellen von der Anwesenheit anderer vorhandener Luftschadstoffe abhängen. • Es können Aussagen darüber getroffen werden, ob UFP eine örtliche und zeitliche Variabilität, die mit spezifischen Quellen in Verbindung gebracht werden können (z. B. Flughafen, Straßenverkehr), in der Wirkung auf Lungenzellen zeigen.

Abschließende Diskussion

Die toxikologische Studie ermöglicht die direkte Verknüpfung von Effekten in menschlichen Lungenzellen mit den auf dieses Versuchssystem einwirkenden Expositionsbedingungen. Auf diese Weise können kurzfristige Veränderungen krankheitsrelevanter Indikatoren in den Zellsystemen bei Exposition gegenüber realistischen Luftverschmutzungsbedingungen bestimmt werden (siehe Wirkungsmodell in Abbildung 2). Bei den hier vorgestellten toxikologischen Experimenten können die Wirkungen von UFP qualitativ und quantitativ von den Wirkungen anderer Luftschadstoffkomponenten getrennt werden. Voraussetzung dafür ist die umfassende gleichzeitige Analyse der Expositionskonzentrationen von UFP und den weiteren vorhandenen Luftschadstoffen. Im Gegensatz zu epidemiologischen Studien können Verzerrungen durch Confounding durch das Studiendesign ausgeschlossen werden. Die exponierten Lungenzellsysteme können auf Indikatoren für Entzündungen und Veränderungen des oxidativen Stresses sowie auf weitere subklinische Indikatoren der Lungenkrankheitsentwicklung untersucht werden. Darüber hinaus können auch vertiefte Testansätze wie z.B. Transkriptom Sequenzierung angewendet werden.

Die Einbettung toxikologischer Studien in die epidemiologische Forschung optimiert die Bewertung der Risiken für gesundheitliche Auswirkungen im Zusammenhang mit spezifischen Expositionen, in diesem Fall gegenüber UFP. Eine besondere Stärke liegt in der möglichen Analyse identischer Indikatoren in den Proben der Studienteilnehmer und den toxikologischen Zellmodellen (z. B. proinflammatorische Zytokine). Eine Ausklammerung der toxikologischen Studie aus dem Gesamtmodell führt zu einer reduzierten Aussagekraft hinsichtlich der Spezifität der beobachteten Veränderungen subklinischer Parameter in den epidemiologischen Studien.

Als Nachteil erfordert dieser experimentelle Ansatz einen komplexen gleichzeitigen vor-Ort-Einsatz mehrerer hochentwickelter Laborgeräte zur Expositionsmessungen und Zellkulturexperimente sowie einen hohen Personalaufwand. Der „add-on“ zur Bestimmung der Wirkung von filtergesammeltem

UFP hat den Vorteil, dass eine viel größere Anzahl von Proben getestet und anschließend als Expositionsmetrik für biologische Wirkungen verwendet werden kann. Ein Nachteil besteht darin, dass bei diesem Ansatz die Auswirkungen flüchtiger Partikel nicht zuverlässig berücksichtigt wird. Mit dem vorgeschlagenen „add-on“ kann also die zeitliche und räumliche Variabilität der Auswirkungen von Feinstaub in optimaler Weise bewertet werden, da eine große Anzahl von Proben aus verschiedenen Zeiträumen und an verschiedenen Orten gesammelt und anschließend in Hochdurchsatz-Tests untersucht werden kann. Mit dem Einsatz geeigneter Partikelsammler kann dies für größensegregierte Feinstaubpartikel (UFP, PM_{2,5} und sogar für den noch einatembaren Grobstaub „coarse PM“) erreicht werden. Der Ansatz wurde jedoch nur als „add-on“ aufgenommen, da Informationen über die Auswirkungen von (halb-)flüchtigen Partikeln und den gasförmigen Begleitschadstoffen, denen der Mensch gleichzeitig ausgesetzt ist, nicht geliefert werden können. Weiterhin können mit den hier vorgestellten Studienansätzen keine Langzeiteffekte untersucht werden.

Die toxikologische Studie stützt sich auf die genaue Einbeziehung kurzfristiger Expositionsmessungen. Voraussetzung sind die Konzentrationen von relevanten toxischen Gasen wie NO₂, O₃ und CO sowie die Massen-, Anzahl- und Größenverteilungen der Partikel (UFP, PM). Auch im Hinblick auf die geplante zeitliche und räumliche Angleichung der toxikologischen und epidemiologischen Untersuchungen ist daher eine kooperative Abstimmung mit der Belastungsstudie dringend zu empfehlen.

Teilweise kann auch der Ansatz der toxikologischen Vor-Ort-Untersuchungen auf der Luft-Flüssigkeits-Grenzfläche basierender Expositionssysteme über die regulären Expositionsmessungen hinaus relevante Bewertungen über räumliche und/oder zeitliche Expositionsbedingungen liefern. Das Ausmaß, in dem dies untersucht werden kann, hängt von der Anzahl der einzelnen Feldkampagnen ab. Eine einzelne Kampagne wird bereits an mehreren Tagen durchgeführt. Auswirkungen hängen somit von den Schwankungen der Exposition zwischen den Tagen ab (je nach Exposition und vorherrschenden Wetterbedingungen). Dabei werden die geplanten detaillierten Messungen bereits innerhalb individueller Kampagnen die verschiedenen physikalisch-chemischen Eigenschaften mit variablen Effekten verknüpfen. Es ist vorgesehen, mehrere Kampagnen zu verschiedenen Jahreszeiten und/oder an verschiedenen Orten durchzuführen (je nach Zusammenhang mit einem bestimmten epidemiologischen Konzept). Zusammenfassend stellt die toxikologische Studie ein wichtiges Instrument dar, das die epidemiologischen Ansätze ergänzt. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse über die intrinsischen toxikologischen Eigenschaften von UFP und Wirkmechanismen sind noch sehr unvollständig. Bislang wurden die meisten toxikologischen Studien mit „Modell“-UFP (bzw. nicht spezifisch für Flughafenquellen, wie z. B. Dieselrußpartikel) durchgeführt. Die vorliegenden toxikologischen Befunde mit flughafenrealistischem UFP beziehen sich auf Experimente mit eingefangenen Staubpartikeln und geben aufgrund dieser Vorgehensweise keine Auskunft über mögliche Komplementärwirkungen von flüchtigem UFP und Gasen.

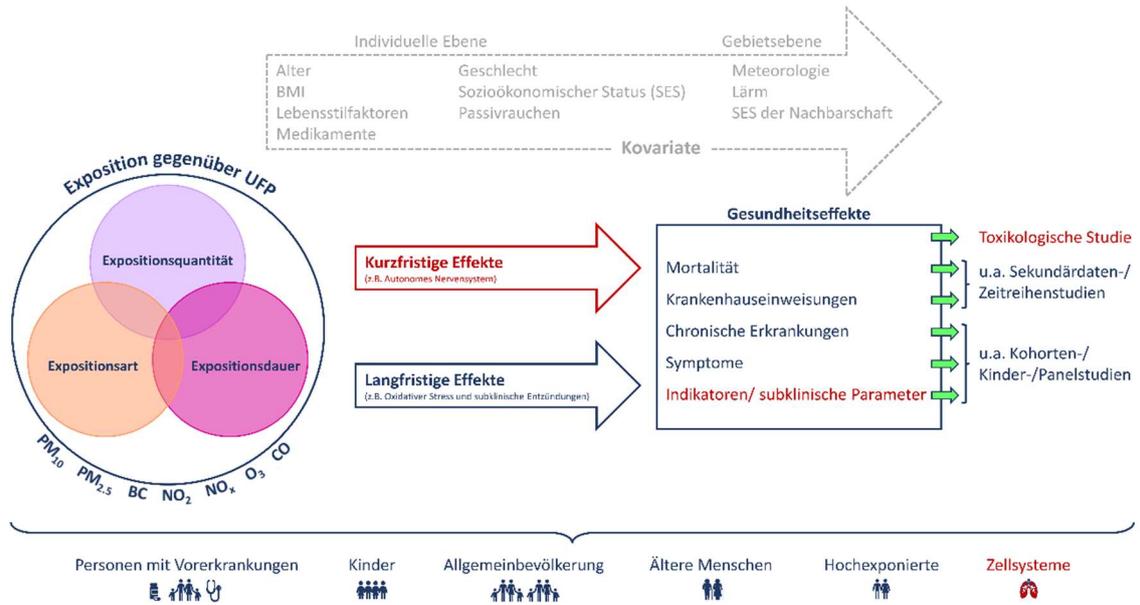


Abbildung 2. Wirkmodell toxikologische Studie. In Rot sind die Komponenten des Wirkmodells hervorgehoben, die die toxikologische Studie abdeckt.

3.1.2 Zeitreihenstudie in der Gesamtbevölkerung (ZEI)

Kurztitel: Zeitreihenstudie

Zusammenfassung

Die Zeitreihenstudie soll sich vorrangig mit den kurzfristigen gesundheitlichen Auswirkungen von Gesamt- und flughafenassoziierten UFP auf die tägliche, ursachenspezifische Mortalität in Frankfurt a. M. und Umgebung befassen sowie die Belastungsquelle des Flughafens vertieft untersuchen, da eine solche epidemiologische Auswertung bisher noch nicht durchgeführt wurde.

Die gemessenen Schadstoffe umfassen tägliche Anzahlkonzentrationen und Größenverteilungen von Partikeln im ultrafeinen und feinen Bereich (0,01-0,8 μm) an den stationären Immissionsmessstellen des HLNUGs in Frankfurt a.M., sowie einiger umliegender Land-/Stadtkreise. Für die Aussagekraft von Zeitreihenstudien ist u.a. ein möglichst langer Betrachtungszeitraum sowie eine möglichst vollständig gemessene Expositionszeitreihe (wenig fehlende Werte) notwendig. Daher bieten sich die bereits erhobenen Schadstoffmessungen des HLNUGs als Datenquelle an. Des Weiteren können Daten und Erkenntnisse aus der Belastungsstudie in die Auswertung einfließen.

Der Zeitraum der Untersuchung richtet sich dabei nach dem Beginn der Immissionsmessungen im Jahr 2018 (ggf. frühere Startzeitpunkte) und soll voraussichtlich im Jahr 2024 enden, um eine ausreichende Länge des Betrachtungszeitraums und damit eine hohe statistische Aussagekraft zu gewährleisten. Um Aussagen über flughafenassoziierte UFP treffen zu können, wird auf Basis der Windrichtung (Tage mit Abluftfahne des Flughafens in Richtung Stadt bzw. umliegende Kreise) und der Annahme, dass flughafenassoziierte UFP kleiner sind ($< 20 \text{ nm}$), zwischen der Emissionsquelle Flughafen sowie anderen Quellen unterschieden. Zusätzlich kann eine weitere Differenzierung der Emissionsquellen anhand der Lage der Messstationen vorgenommen werden. Sollte die Belastungsstudie zusätzliche Erkenntnisse, wie einen veränderten Quotienten aus bestimmten gemessenen Partikel-Metriken, so können diese in die Zeitreihenstudie aufgenommen werden.

Der Datenzugang sowie die Datenbereitstellung der Gesundheitsendpunkte erfolgen durch offizielle, routinemäßige Statistiken an den Forschungsdatenzentren des Bundes und der Länder. Es werden alle auftretenden Sterbefälle in den jeweilige Untersuchungsgebieten sowie dem Untersuchungszeitraum eingeschlossen.

Dieses Studiendesign ermöglicht eine genaue Abbildung des Mortalitätsgeschehens in der Gesamtbevölkerung und analysiert die Schadstoffbelastung durch Gesamt- und flughafenassoziierte UFP. Darüber hinaus zeichnet sie sich durch geringe Kosten sowie durch eine gute Machbarkeit und Durchführbarkeit aus (erste Ergebnisse bereits nach zwei Jahren).

Nach wie vor existieren nur wenige epidemiologische (Zeitreihen-)Studien zu den gesundheitlichen Auswirkungen von UFP auf die Mortalität und keine dieser Erhebungen befasste sich explizit mit Partikelanzahlkonzentrationen aus dem Flugverkehr bzw. betrachtete die gesundheitlichen Auswirkungen eines Großflughafens auf Bevölkerungsebene.

Damit stellt diese Zeitreihenstudie einen wichtigen Beitrag zu einem besseren Verständnis der gesundheitlichen Auswirkungen von UFPs sowie der Auswirkungen von Flugverkehrsemissionen dar.

Allgemeine Informationen	
Hintergrund	
Stand der Forschung, Wirkmodell	<p>Zeitreihenstudien untersuchen kurzfristige/unmittelbare Zusammenhänge zwischen einer Exposition und einem Gesundheitsendpunkt auf Basis aggregierter, periodischer (meist täglicher) Daten. Dabei werden die Daten nicht auf individueller Ebene an Teilnehmer:innen erhoben, sondern stehen stellvertretend für eine zugrundeliegende Bevölkerung oder ein Untersuchungsgebiet (z.B. Tagesmittelwerte von Luftschadstoffen in Bezug auf die Gesamtmortalität) und zeichnen sich durch eine hohe Public Health Relevanz aus. Dieses Studiendesign eignet sich besonders für Settings, in denen individuelle Messungen aus logistischen, technischen oder Kosten-Gründen nicht oder nur schwer umsetzbar sind.</p> <p>Vertiefende Belastungsmessungen von Luftschadstoffen im Umfeld von Flughäfen identifizierten Flugzeugtriebwerke als dominierende Emissionsquellen auf die Anzahlkonzentrationen UFP, mit einem Anteil von bis zu 90% nichtflüchtiger UFP an Flughäfen (Lorentz et al. 2021). Einflüsse auf die menschliche Gesundheit dieser speziellen Expositionssettings wurden bisher lediglich in einigen Interventionsstudien an kleinen Gruppen freiwilliger Teilnehmer:innen untersucht (Habre et al. 2018; Lammers et al. 2020). Die Aussagekraft auf Bevölkerungsebene ist bei diesen Studien allerdings eingeschränkt und kann nur durch gesonderte Studien(-designs) gewährleistet werden (z.B. repräsentative Studienpopulationen oder Zeitreihenstudien auf Basis der Gesamtbevölkerung), welche derzeit allerdings noch nicht vorliegen.</p> <p>In der Vergangenheit haben epidemiologische Zeitreihenstudien einen möglichen Zusammenhang zwischen Anzahlkonzentrationen von UFP und ursachenspezifischer Mortalität (Hennig et al. 2018; Lanzinger et al. 2016a; Stafoggia et al. 2017) bzw. Morbidität (Lanzinger et al. 2016b; Samoli et al. 2016) untersucht. Allerdings wurden bisher überwiegend Schadstoffkonzentrationen aus allgemeineren städtischen Settings einbezogen (z.B. urbaner Hintergrund oder Verkehr). Die Auswirkungen und Einflüsse eines Großflughafens wurden in diesen Studien nicht untersucht. Im Allgemeinen ist eine explizite Betrachtung der gesundheitlichen Auswirkungen von Gesamt-UFP sowie flughafenassoziierten UFP auf Bevölkerungsebene im Umfeld eines Großflughafens bisher nicht ausreichend untersucht und (Zeitreihen-)Studien zu dieser Fragestellung sind nicht existent.</p> <hr/> <p>Zusätzlich zur primären Mortalitätsstudie kann ein Add-on Modul angeboten werden, welches die Studie um Daten zu ursachenspezifischen Krankhauseinweisungen (eine weitere Messgröße der Krankheitslast) erweitert. Im Folgenden beziehen sich die beschriebenen Punkte jeweils sowohl auf die Mortalität als auch die Krankhauseinweisungen. Zu besserer Übersicht werden Ausführungen dabei nur die Mortalität beschrieben (sofern nicht explizit [in grün] hervorgehoben).</p>
Spezifische Forschungsfragen	<ul style="list-style-type: none"> • Zeigen die verschiedenen Konzentrationen von UFP/Luftschadstoffen Assoziationen mit der täglichen, ursachenspezifischen Mortalitätsrate in Frankfurt a.M. und Umgebung? • Ist die Belastungsquelle Flughafen hinsichtlich Gesamt-UFP sowie flughafenassoziierten UFP mit der täglichen, ursachenspezifischen Mortalitätsrate in Frankfurt a. M. sowie den umliegenden Stadt- und Landkreisen assoziiert? • Gibt es unterschiedliche Assoziationen zwischen verschiedenen Größenfraktionen verschiedener UFP und der täglichen ursachenspezifischen Sterblichkeitsrate in Frankfurt a. M. und Umgebung?
Vorteile des Designs	<ul style="list-style-type: none"> • Geringe Kosten und geringe Risiken in der Durchführung. • Schnelle erste Ergebnisse und ausreichend hohe statistische Power. • Verwendung von routinemäßigen, vollständigen Mortalitätsdaten basiert auf dem

	<p>tatsächlichen Mortalitätsgeschehen im Untersuchungsgebiet und lässt so Rückschlüsse auf die Gesamtbevölkerung zu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individuelle Unterschiede zwischen Fällen müssen nicht gesondert berücksichtigt werden. • Aussagen hinsichtlich Gesamt-UFP-Belastung in Region und Stadtgebiet. • Ein Vergleich verschiedener Expositionsparameter sowie Expositionsquellen kann zu einem besseren und ganzheitlicheren Abbild des Risikos in einem epidemiologisch relativ unerforschten Setting beitragen. • Hohe Relevanz für die Regulierung von Schadstoffen. Diese orientiert sich bislang überwiegend an den Ergebnissen dieses Studiendesigns -> Hohe Relevanz für die Gesellschaft (z.B. Richtwerte der EU/WHO). 			
Nachteile des Designs	<ul style="list-style-type: none"> • Aussagen über flughafenassoziierte UFP bzw. von UFP-Quellen mit Unsicherheiten aufgrund von Einschränkungen in spezifischen Belastungsdaten sowie zugrundeliegenden Annahmen. • Lange Zeitreihen an Schadstoff- und Mortalitätsdaten für aussagekräftige Ergebnisse notwendig -> Daten aus Belastungsstudie nur bedingt/sekundär verwendbar. • Aggregiertes Studiendesign -> Keine Rückschlüsse auf individueller Ebene. 			
Gesamtkosten				
Tabelle 3. Gesamtkosten der Zeitreihenstudie				
Modul	Einzelmodule (mit Überarbeitungen nach Workshop 1)	Vorschlag Gesamtkonzept	Vorschlag Konzept 1	Vorschlag Konzept 2
	T€	T€	T€	T€
Zeitreihenstudie	354	354	NA	NA
Zeitlicher Gesamtaufwand Add-on	2,5 Jahre + 0,5 Jahre			
Notwendige Datengrundlage	<p>Für eine erfolgreiche Durchführung des Projekts ist die Verfügbarkeit des kompletten ursachenspezifischen Mortalitätsdatensatzes im jeweiligen Zeitraum und Untersuchungsgebiet notwendig. Die Beantragung erfolgt dabei beim Forschungsdatenzentrum (FDZ) der statistischen Ämter des Bundes und der Länder und ist vertraglich vorab von Wissenschaftler:innen zu vereinbaren. Die Datennutzung ist an eine Nutzungsgebühr (siehe Punkt Kosten) gebunden und daraufhin für drei Jahre vereinbart. Eine Verlängerung der Nutzung ist möglich. Eine Ablehnung der Nutzung der Daten von FDZ-Seite ist nicht zu erwarten.</p> <p>Bestandsdaten sind i. d. R. aufgrund datenschutzrechtlicher Bestimmungen nicht vorhanden.</p> <p>Die Schadstoffdaten müssen in einer möglichst langen und kompletten (wenig fehlende Werte) Zeitreihe vorliegen (siehe Punkt Exposition). Da die Belastungsstudie (quellenspezifische) Schadstoffdaten nur für ausgewählte Jahre bereitstellen kann und eine erforderliche Erweiterung sehr kosten- und zeitintensiv ist, stellen die Messdaten des HLNUGs die primären Expositionsdaten dar. Sekundär werden die Bestandsdaten der Belastungsstudie verwendet. Datenerweiterungen aus anderen Studienmodulen können verwendet werden.</p>			
Einschätzung der Machbarkeit	Bei ausreichendem Datenbestand (Schadstoffdaten und Mortalitätsdaten in ausreichender Länge; siehe Punkt Powerkalkulation) ist dieses Studiendesign vergleichsweise einfach umzusetzen. Darüber hinaus sollte ausreichend Vorerfahrung im Umgang mit den Daten aus nationalen und international Projekten vorliegen.			
Methodik				
Allgemein				
Zeitliche Dimension	Kurzezeiteffekte			

Studiendesign	Zeitreihenstudie (gleichmäßige/periodische Messung und Auswertung von Exposition und Gesundheitsendpunkten über bestimmtes Zeitintervall). Da dieses Studiendesign eine möglichst vollständige Zeitreihe von Expositions- und Gesundheitsdaten voraussetzt und Routinedaten mit gewisser Verzögerung vorliegen, werden die Daten retrospektiv betrachtet, d.h. es finden parallel keine Messungen statt.
Studienregion	<ul style="list-style-type: none"> • Stadt Frankfurt a.M. • Erweiterung um umliegende Landkreise/Kreisfreie Städte (Stadt Offenbach, LK Groß-Gerau, LK Offenbach a. M., LK Main-Taunus-Kreis) <ul style="list-style-type: none"> → Auswirkungen auf die Schadstoffkonzentration aufgrund von Flugrouten (insbesondere während des Landeanflugs relevant) und der Betriebsrichtung des Flughafens → Bei Datenzugang durch das Forschungsdatenzentrum einfach umzusetzen. → Kleinste räumliche Einheit: Stadt-/Landkreise (Auf hessischer Verwaltungsebene (Hess. LA für Statistik/ Hess. LA für Gesundheit) sind keine kleinräumigeren Daten zu bekommen → Flughafenassoziierte UFP aufgrund von Windrichtung und Entfernung zum Flughafen in den Stadt-/Landkreisen nachweisbar. Differenzierung zwischen Gesamt- und flughafenassoziierte UFP aufgrund von Tagen mit Windrichtung vom Flughafen sowie flughafenassoziierte UFP < 20 nm. • Für die Betriebsrichtungen des Flughafens aus west-südwestlicher bzw. ost-nordöstlicher Richtung zeigt sich, dass ein nennenswerter Teil der Bevölkerung in diesen Kreisen betroffen ist • Erweiterung um Daten aus anderen (deutschen) Städten mit Flughafen und UFP-Messungen möglich, da bei Datenzugang über das FDZ relevante Gesundheitsdaten beantragbar sind. <p>Eine Erweiterung der Studienregion soll durch den Bieter als wichtige Option in Betracht gezogen werden, um die Ergebnisse aus der Region Frankfurt vergleichen und validieren zu können.</p>
Beobachtungszeitraum Gesundheitsendpunkt	<ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsendpunkte werden routinemäßig, anonymisiert und auf Tagesebene erhoben • Die Länge der Datensätze richtet sich dabei nach der Verfügbarkeit der Luftschadstoffdaten (siehe Punkt Exposition) • Im optimalen Fall 7 bzw. 8 Jahre (z. B. bei Verwendung der stationären Immissionsmessungen (HLNUG) für die Messstandorte Raunheim/F.-Schwanheim über die komplette Studienzeit) • Der Zeitraum der Studie hängt nicht nur von der Verfügbarkeit der Expositionsdaten ab, sondern auch von der Verfügbarkeit der Gesundheitsendpunkte, die in der Regel ein Jahr nach Ablauf eines Jahres in der amtlichen Statistik ausgewertet werden können.
Anzahl der Erhebungszeitpunkte	Trifft nicht zu
Studienpopulation	
Größe der Studienpopulation, evtl. Vergleichsgruppen, Alter und Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • Alle ursachenspezifischen Todesfälle des jeweiligen Stadt-/Landkreises • Informationen zu Alter (aufgeteilt in Untergruppen) und Geschlecht des Todesfalls • Keine weiteren Vergleichsgruppen der Studienpopulation
Ursprungspopulation	Gesamtbevölkerung der jeweiligen Stadt-/Landkreise
Gesundheitszustand	Tägliche, ursachenspezifische Mortalitätsrate (Hauptdiagnose, ICD-10 codiert nach Todesbescheinigung)

In- und Exklusionskriterien	<p>Inklusionskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personen mit identischem Wohn- und Sterbeort (Verknüpfung über "Amtlicher Gemeindeschlüssel" (AGS, Wohnort) und Standesamtsnummer (Angabe bei Todesfall)) • Hauptdiagnosen des Todesfalls basierend auf ICD-10 Code <p>Exklusionskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht eindeutige ICD-10 Codes • Nicht-natürliche Todesfälle (Unfälle, Suizide)
Gesundheitsendpunkt	
Endpunkt (Haupt- und Ko-endpunkt)	<ul style="list-style-type: none"> • Natürliche Todesursachen (ICD-10: A00-R99) <p><u>Mortalität aufgrund von:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheiten des Kreislaufsystems (ICD-10: I00-I99) • Herzkrankheiten (ICD-10: I00-I52) • Ischämische Herzkrankheiten (ICD-10: I00-I25) • Zerebrovaskuläre Krankheiten (ICD-10: I60-I69) • Krankheiten des Atmungssystems (ICD-10: J00-J99) • Infektionen der unteren Atemwege (LRTI) (ICD-10: J12-J18 & J20-J22) • Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COPD) (ICD-10: J40-J44 & J47) • Asthma (ICD-10: J45-J46) <p>Add-on: Krankenhauseinweisungen folgen derselben ICD-10 Codierung</p>
Endpunktparameter	Trifft nicht zu
Erhebungsinstrumente	Die Daten werden routinemäßig von den Statistischen Landesämtern erhoben und in anonymisierter Form bereitgestellt
Exposition	
Hauptexposition(en) bereits vorhanden oder abgedeckt durch HLNUG Stationen	<p>Da für Zeitreihenstudien (ebenso wie für andere epidemiologische Studiendesigns) eine möglichst vollständige, umfangreiche und einheitliche Expositionserhebung notwendig ist, soll die epidemiologische Auswertung auf Basis des stationären Luftmessnetzes des HLNUGs erfolgen.</p> <p>Primäreexpositionen (decken dabei eine möglichst lange Zeitreihe ab):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tägliche Messung der Anzahlkonzentrationen und Größenverteilung von Partikeln im ultrafeinen und feinen Bereich (0,01-0,8 µm) im Zeitraum 2018-2024 (ggf. sind für einzelne Stationen andere Start und Endpunkte verfügbar; siehe Tabelle 4). <p>Annahmen, die eine Zuordnung der Gesamt-UFP an den Flughafen ermöglichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flughafenassoziierte UFP sind vor allem im Bereich < 20 nm • Windrichtung vom Flughafen: Abluftfahne des Flughafens verändert das Belastungsprofil im Untersuchungsgebiet → Anreicherung mit flughafenassoziierten UFP
Zusätzliche Messung/ Modellierung	<p>Sekundäreexpositionen (decken weitere Variablen und Erkenntnisse der Belastungsstudie ab)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modellierte tägliche Daten der Belastungsstudie in den Einzeljahren 2019 und 2023 (ggf. Erweiterungen aus anderen Modulen) • Berechnung der Partikeloberfläche aus Größenverteilung <p>Sollte die Belastungsstudie zusätzlich gemessene oder modellierte Daten (z.B. speziell modellierte Quellen oder chemische Zusammensetzungen von PM₁ und PM_{2,5} für weitere Jahre; Unterscheidung flüchtig/nicht-flüchtig bzw. löslich/nicht-löslich) bereitstellen können, stellt das einen Zugewinn dar. Des Weiteren können veränderte Quotienten aus bestimmten gemessenen Partikel-Metriken zusätzliche Informationen zum Expositionsgemisch am Flughafen und in der Studienregion erbringen (z.B. an Tagen</p>

	<p>mit Wind vom Flughafen vs. Tagen ohne Wind vom Flughafen). Nichtsdestotrotz ist davon auszugehen, dass zusätzliche Messungen/Modellierungen der Belastungsstudie nicht im erforderlichen Umfang zu bekommen sind (Hoher Kosten- und Zeitfaktor). Sollte dennoch eine zusätzliche Belastungsmodellierung, z. B. für das Jahr 2018, möglich sein, könnte die Länge der Zeitreihen und damit die Aussagekraft erhöht werden</p>																																																																																	
Ko-Expositionen	<ul style="list-style-type: none"> PM₁₀, PM_{2,5}, BC, NO₂, NO_x, O₃, CO 																																																																																	
Messzeitraum	<ul style="list-style-type: none"> Start der Messungen des HLNUGs (unterschiedlich je nach Station, siehe Tabelle 4) Vereinzelt können Zeiträume um modellierte Tagesmittelwerte der Belastungsstudie erweitert werden (z. B. Messstandort Friedberger Landstr. für das Jahr 2019) <p>Tabelle 4: Messungen der Partikelanzahl des HLNUGs (Quelle: HLNUG, Stand: November 2023)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Messstelle</th> <th>Gerät</th> <th>Messbereich</th> <th>Messbeginn</th> <th>letzte Messung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Raunheim</td> <td rowspan="2">SMPS</td> <td>10 – 500 nm</td> <td>01.09.2017</td> <td>01.12.2021</td> </tr> <tr> <td>10 – 800 nm</td> <td>20.12.2021</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">F. – Schwanheim</td> <td rowspan="2">SMPS</td> <td>10 – 500 nm</td> <td>28.09.2017</td> <td>13.12.2021</td> </tr> <tr> <td>10 – 800 nm</td> <td>21.12.2021</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Flughafen – West</td> <td>SMPS</td> <td>10 – 500 nm</td> <td>29.04.2020</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>F. Friedb. Landstr.</td> <td>SMPS</td> <td>10 – 500 nm</td> <td>29.04.2020</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>F. – Riedberg</td> <td>SMPS</td> <td>10 – 500 nm</td> <td>24.09.2020</td> <td>31.10.2023</td> </tr> <tr> <td>Mörfelden</td> <td>SMPS</td> <td>10 – 500 nm</td> <td>17.02.2021</td> <td>27.06.2022</td> </tr> <tr> <td>Neu-Isenburg</td> <td>SMPS</td> <td>10 – 500 nm</td> <td>16.08.2022</td> <td>28.08.2023</td> </tr> <tr> <td>Flughafen – A3</td> <td>SMPS</td> <td>10 – 500 nm</td> <td>02.08.2018</td> <td>25.02.2019</td> </tr> <tr> <td>F. – Niedwald</td> <td>SMPS</td> <td>10 – 500 nm</td> <td>25.04.2019</td> <td>11.01.2021</td> </tr> <tr> <td>Flughafen – Ost</td> <td>SMPS</td> <td>10 – 500 nm</td> <td>25.02.2019</td> <td>29.04.2020</td> </tr> <tr> <td>F. – Sachsenhausen</td> <td>CPC</td> <td>7 – 2200 nm</td> <td>28.09.2018</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>F. – Oberrad</td> <td>CPC</td> <td>7 – 2200 nm</td> <td>08.03.2019</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>R. – Mönchhof</td> <td>CPC</td> <td>7 – 800 nm</td> <td>25.09.2019</td> <td>29.07.2020</td> </tr> <tr> <td>Flörsheim</td> <td>CPC</td> <td>7 – 800 nm</td> <td>06.08.2020</td> <td>04.01.2023</td> </tr> </tbody> </table> <p>→ Eine grafische Übersicht der Messzeiträume des HLNUG findet sich in der Online-Tabelle unter dem Punkt „Meilensteine“</p>	Messstelle	Gerät	Messbereich	Messbeginn	letzte Messung	Raunheim	SMPS	10 – 500 nm	01.09.2017	01.12.2021	10 – 800 nm	20.12.2021	-	F. – Schwanheim	SMPS	10 – 500 nm	28.09.2017	13.12.2021	10 – 800 nm	21.12.2021	-	Flughafen – West	SMPS	10 – 500 nm	29.04.2020	-	F. Friedb. Landstr.	SMPS	10 – 500 nm	29.04.2020	-	F. – Riedberg	SMPS	10 – 500 nm	24.09.2020	31.10.2023	Mörfelden	SMPS	10 – 500 nm	17.02.2021	27.06.2022	Neu-Isenburg	SMPS	10 – 500 nm	16.08.2022	28.08.2023	Flughafen – A3	SMPS	10 – 500 nm	02.08.2018	25.02.2019	F. – Niedwald	SMPS	10 – 500 nm	25.04.2019	11.01.2021	Flughafen – Ost	SMPS	10 – 500 nm	25.02.2019	29.04.2020	F. – Sachsenhausen	CPC	7 – 2200 nm	28.09.2018	-	F. – Oberrad	CPC	7 – 2200 nm	08.03.2019	-	R. – Mönchhof	CPC	7 – 800 nm	25.09.2019	29.07.2020	Flörsheim	CPC	7 – 800 nm	06.08.2020	04.01.2023
Messstelle	Gerät	Messbereich	Messbeginn	letzte Messung																																																																														
Raunheim	SMPS	10 – 500 nm	01.09.2017	01.12.2021																																																																														
		10 – 800 nm	20.12.2021	-																																																																														
F. – Schwanheim	SMPS	10 – 500 nm	28.09.2017	13.12.2021																																																																														
		10 – 800 nm	21.12.2021	-																																																																														
Flughafen – West	SMPS	10 – 500 nm	29.04.2020	-																																																																														
F. Friedb. Landstr.	SMPS	10 – 500 nm	29.04.2020	-																																																																														
F. – Riedberg	SMPS	10 – 500 nm	24.09.2020	31.10.2023																																																																														
Mörfelden	SMPS	10 – 500 nm	17.02.2021	27.06.2022																																																																														
Neu-Isenburg	SMPS	10 – 500 nm	16.08.2022	28.08.2023																																																																														
Flughafen – A3	SMPS	10 – 500 nm	02.08.2018	25.02.2019																																																																														
F. – Niedwald	SMPS	10 – 500 nm	25.04.2019	11.01.2021																																																																														
Flughafen – Ost	SMPS	10 – 500 nm	25.02.2019	29.04.2020																																																																														
F. – Sachsenhausen	CPC	7 – 2200 nm	28.09.2018	-																																																																														
F. – Oberrad	CPC	7 – 2200 nm	08.03.2019	-																																																																														
R. – Mönchhof	CPC	7 – 800 nm	25.09.2019	29.07.2020																																																																														
Flörsheim	CPC	7 – 800 nm	06.08.2020	04.01.2023																																																																														
Messort	<ul style="list-style-type: none"> Standorte der Messungen des HLNUGs an denen die benötigten Expositionsvariablen gemessen werden (bspw. F.-Schwanheim, Raunheim, F.-Riedberg, etc.; siehe Tabelle 4 bzw. Online-Tabelle unter dem Punkt „Meilensteine“) Primär Standorte mit größenaufgelöster Messung (SMPS-Gerät); Stationen mit Messungen der Gesamtpartikelanzahl (CPC-Gerät) können vergleichend eingesetzt werden Die Station F.-Schwanheim kann aufgrund ihrer vorgelagerten Position zur Stadt sowie der Hauptwindrichtung zwischen dem Einfluss des Flughafens und des Stadtgebiets unterscheiden Möglichst viele Stationen, um Unterschiede in den Konzentrationen je nach Windrichtung in der Abluftfahne des Flughafens (quellnah), sowie verschiedener Konzentrationsbelastungen (z.B. städtische Hintergrundkonzentrationen (quellfern), bzw. verkehrsbedingter Schadstoffbelastungen) abbilden zu können. 																																																																																	
Detailgrad der Erfassung	<ul style="list-style-type: none"> Tagesmittelwerte Messdaten ermöglichen keine exakte Zuordnung von Schadstoffkonzentrationen an z.B. die Wohnadresse der Fälle (siehe räumliche Auflösung unter Punkt Studienregion/-population), da der Wohnort eines Falls nur auf Gemeindeebene vorliegt und nur eine begrenzte Anzahl an Messstationen verfügbar ist. Durch die Verwendung von unterschiedlichen Messstandorten können Unterschiede im Konzentrationsniveau abgebildet werden (quellnah vs. quellfern; Tage mit Windrichtung Flughafen vs. andere Windrichtung). Daten der Belastungsstudie (höhere räumliche Auflösung aber weniger Jahre) 																																																																																	

	<p>können vergleichend ausgewertet werden bzw. zu einer Erweiterung der Expositionszeitreihen beitragen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ggf. Erweiterung der Daten aus anderen Regionen mit Gesamt- und flughafenassoziierten UFP-Messungen im Umfeld eines Flughafens (z.B. BEAR-Studie)
Erfassungsinstrumente	Die Primärexpositionen basieren auf bereits bestehenden Messkampagnen des HLNUGs und werden durch die Messungen/Modellierungen der Belastungsstudie erweitert (Sekundärexpositionen) (siehe Tabelle 4).
Kovariaten	
Kontextuell	Temperatur, relative Luftfeuchtigkeit, Luftdruck, Windrichtung und Windgeschwindigkeit, Globalstrahlung, Zeitlicher Trend, Indikatorvariablen für Wochentag, Feiertage und Ferien, Flugverkehrsdaten
Erfassung durch	Messung durch HLNUG und Belastungsstudie
Individuell	Alter (Am FDZ in kategorisierter Form), Geschlecht, Staatsangehörigkeit (sollte Variable aus der Todesursachenstatistik beantragbar sein)

Statistische Analyse

Powerkalkulation

Die Berechnung der Powerkalkulation für die Zeitreihenstudie folgt folgenden Grundannahmen:

- Die zugrundeliegenden ursachenspezifischen Todesfälle wurden anhand offizieller Mortalitätsdaten der Stadt Frankfurt gemittelt und gehen pro Jahr anhand drei Hauptendpunkte in die Analyse ein.
- Die mittlere Standardabweichung der UFP wurde aus einer aktuellen Studie zu UFP-Effekten auf Mortalität entnommen (Schwarz et al. 2023).
- Des Weiteren wurden zwei Effektstärken von 3% und 5% für die Berechnungen verwendet. Eine Effektstärke von 4,46% konnte bei Schwarz et al. für respiratorische Mortalität festgestellt werden (Schwarz et al. 2023).

Tabelle 5. Powerkalkulation für die Zeitreihenstudie in % pro Mortalitätsendpunkt, Länge der Zeitreihe und Standardabweichung der Partikelanzahlkonzentration

Gesundheits- endpunkt Parameter	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre	7 Jahre	8 Jahre	9 Jahre	10 Jahre
Mittlere Standardabweichung an den Messstationen (3.247 Partikel/cm³) und 3% Effektstärke										
Gesamt- mortalität	64,80	91,14	98,18	99,67	99,95	99,99	100	100	100	100
Kardiovaskuläre Mortalität	27,27	48,21	65,00	77,28	85,72	91,26	94,76	96,92	98,22	98,99
Respiratorische Mortalität	10,22	15,63	21,11	26,57	31,94	37,17	42,20	47,00	51,56	55,85
Mittlere Standardabweichung an den Messstationen (3.247 Partikel/cm³) und 5% Effektstärke										
Gesamt- mortalität	97,38	99,98	100	100	100	100	100	100	100	100
Kardiovaskuläre Mortalität	61,67	89,09	97,43	99,47	99,90	99,98	100	100	100	100
Respiratorische Mortalität	19,89	34,87	48,55	60,30	69,96	77,64	83,60	88,12	91,49	93,96

Es ist davon auszugehen, dass sich die beobachteten Fälle durch die Erweiterung der Studienregion auf die umliegenden Landkreise wesentlich erhöhen, sowie im Rahmen des Flughafens höhere Schadstoffkonzentrationen zu erwarten sind. Für die Powerkalkulation einer mittleren Standardabweichung an UFP ergibt sich folgende Abbildung:

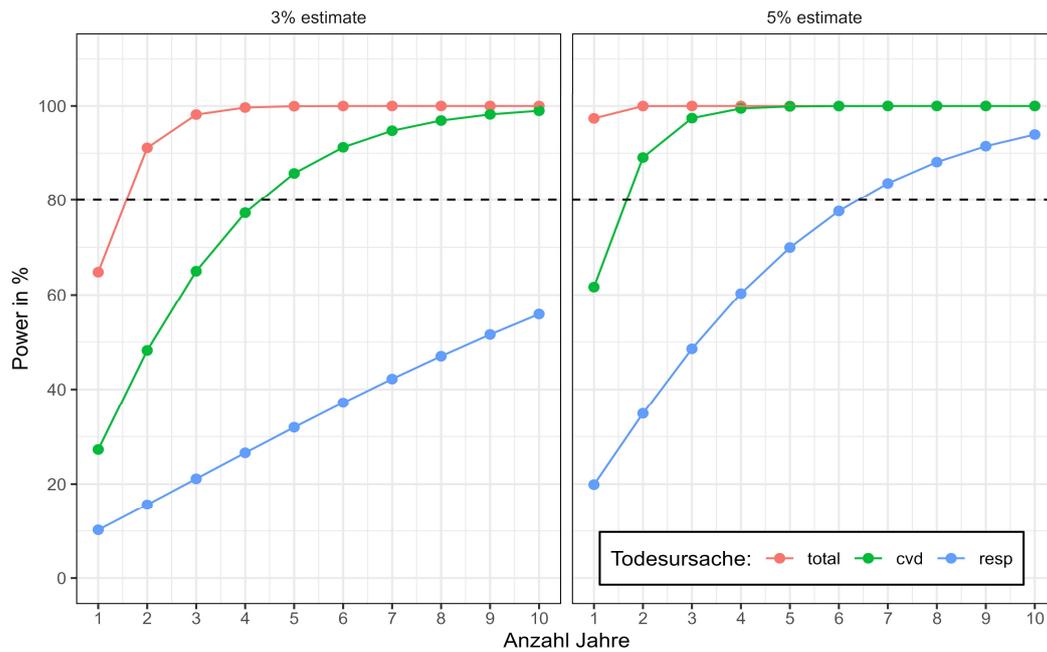


Abbildung 3. Powerberechnung für die Zeitreihenstudie pro Jahr und Mortalitätsendpunkt auf Basis einer mittleren Standardabweichung der UFP-Konzentration sowie 3% bzw. 5% Effektstärke.

Fazit: Bei einer zu erwartenden Effektstärke zwischen 3 und 5% und dem Einschluss aller Fälle im vorgesehenen Untersuchungsgebiet ist eine Zeitreihenlänge von sechs Jahren ausreichend, um eine ausreichende statistische Power zu gewährleisten.

Deskriptive Statistik	Deskriptive Darstellung (Verwendung gängiger Lage- und Streuungsmaße) der Fallzahlen der ursachenspezifischen Mortalität sowie der betrachteten Luftschadstoffe
Analytische Statistik	<ul style="list-style-type: none"> • Spearman-Korrelationen zwischen Schadstoffen und meteorologischen Parametern • Hauptmodell: Case-crossover Modell (ggf. Poisson-Regressionsmodelle/Interrupted time-series Ansatz aufgrund von reduziertem Flugverkehr während der Corona-Pandemie) (unter Berücksichtigung von Überdispersion sowie der Population als Offset) • Zwei-Schadstoff Modelle (Berücksichtigung eines weiteren Schadstoffes als linearer Term im Hauptmodell) • Sensitivitätsanalysen (Veränderungen von Parametern am Hauptmodell)
Schließende Statistik	Es werden die Todesfälle aus der Gesamtbevölkerung des Untersuchungsgebiets betrachtet

Zeitplan

Tabelle 6. Zeitplan der Zeitreihenstudie

Zeit	Jahr 1*	Jahr 2	Jahr 3
Studienschritte			
Projektkoordination	■	■	■
Datennutzungsvertrag bewilligt	■		
Datenvorbereitung Exposition	■		
Datenanalyse		■	■
Bericht/Publikation			■

*Jahr 1 entspricht Studienbewilligung

Add-on: + 0,5 Jahre, da sich der Gesamtaufwand in allen oben beschriebenen Studienabschnitten erhöht.

Datenschutz, Ethik, Registrierung				
Datenschutz	Kein spezifisches Datenschutzkonzept notwendig, da durch Datenzugang am FDZ den dortigen Datenschutzbestimmungen Folge geleistet werden muss.			
Ethikantrag notwendig?	Nein			
Risikomanagement				
Tabelle 7. Risikomanagement der Zeitreihenstudie				
Risiko	Konsequenz für die Studie	Höhe des Risikos	Relevanz für die Studienziele	Maßnahmen zur Prävention und Risikominimierung
Eingeschränkter Zugang zu FDZ	Verlangsamung der statistischen Auswertung	moderat	hoch	Ausreichend Zeit für die statistische Analyse und Datenschutzprüfung durch FDZ einplanen
Verkürzter Untersuchungszeitraum (aufgrund von fehlenden/ unzureichenden Expositionsdaten oder fehlenden Mortalitätsdaten)	Reduktion der statistischen Power/Präzision der Studie	moderat	Moderat (Limitation der Studie)	Umfangreiche Messungen/Modellierungen im Vorfeld der Analyse (z.B. durch Belastungsstudie und ggf. eigene Messungen)
Synergien mit anderen Steckbriefen	<p>Durch eine Kombination aller Studienmodule (PAN, SEK, KIN, KOH, ZEI) können sowohl Kurz- wie auch Langzeitmodule, Mortalität, Morbidität und physiologische Pfade untersucht werden. Darüber hinaus werden sowohl die Gesamt-/Allgemeinbevölkerung (ZEI, PAN, SEK, KOH) wie auch vulnerable Gruppen (Kinder (KIN), Vorerkrankte) einbezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontextuelle Daten können gemeinsam mit anderen Projekten erhoben, aufbereitet und verwendet werden. • Zusätzlich erhobene bzw. modellierte Schadstoffdaten können für alle Studien gleichermaßen genutzt werden und in die Analyse einfließen. • Ergebnisse aus der toxikologischen Studie können eine Wissensgrundlage über potenzielle Wirkmechanismen liefern. • Ergebnisse aus anderen Modulen können verglichen und ergänzt werden (z.B. Ergebnisse der SEK) <ul style="list-style-type: none"> → Vergleich der Assoziationen aus verschiedenen Datenquellen stellt inhaltlichen Zugewinn dar. → ZEI ermöglicht ergänzende Aussagen zur Wirkung von Kurzzeitbelastungen im Kerngebiet der SEK (Langzeitbelastung) 			
Zu erwartende Erkenntnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Wissenschaftliche Erkenntnisse über Höhe und Robustheit möglicher Assoziationen von Gesamt-UFP bzw. flughafenassoziierten UFP mit täglichen allgemeinen und krankheitsspezifischen Mortalitätsraten in Frankfurt und Umgebung • Wissenschaftliche Erkenntnisse über flughafenassoziierte Schadstoffe und Mortalitätsraten in unterschiedlichen Gruppen (Männer vs. Frauen; jünger vs. älter) 			

Abschließende Diskussionspunkte

Die Zeitreihenstudie untersucht auf Basis aggregierter Daten, kurzfristige/unmittelbare Effekte von Gesamt- und flughafenassoziierten UFP auf die tägliche Gesamtmortalität und die ursachenspezifische Mortalität sowie Krankenhauseinweisungen (siehe Beispiel Wirkmodell unterhalb, Abbildung 4). Sie ist das einzige Studiendesign, welches die Mortalität explizit und umfassend adressiert.

Dieses Studiendesign ist geeignet, um die Beziehung zwischen kurzfristiger Belastung und der akuten Krankheitslast in der Gesamtbevölkerung abzubilden. Des Weiteren zeichnet sich das Design durch eine schnelle und einfache Umsetzbarkeit sowie einen relativ geringen finanziellen Aufwand aus. Die

verwendeten Routinedaten liegen in standardisierter Qualität unter Berücksichtigung der Datenschutzbestimmungen vor, sodass epidemiologische Fehler, wie Fehler durch beispielsweise die Selektion der Studienteilnehmer:innen oder Missklassifikation der Gesundheitszielgrößen, minimiert werden. Die Daten bilden gut das tatsächliche und unverzerrte akute Mortalitätsgeschehen ab und haben daher eine hohe Public Health-Relevanz für die Regulierung und Anpassung von Richtlinien von Schadstoffen. Die Studienlage zu den akuten gesundheitlichen Auswirkungen von UFP auf die tägliche Mortalität ist noch begrenzt und Zeitreihenstudien sind, insbesondere im Umfeld von Flughäfen und zu flughafenassoziierten UFP, nicht existent.

Zeitreihenstudien benötigen u.a. einen möglichst langen Beobachtungszeitraum sowie eine möglichst vollständige Expositionszeitreihe, um eine hohe Aussagekraft zu gewährleisten. Die Verwendung von diskontinuierlichen Expositionsdaten oder Einzeljahren mindert die statistische Aussagekraft. Aussagen auf individueller Ebene sind mit diesem Studiendesign nicht möglich. Die Zeitreihenstudie kann bei Einschluss aller auftretenden Fälle im vorgesehenen Untersuchungsgebiet sowie der primären Verwendung der Schadstoffmessungen der HLNUG Stationen eine ausreichende statistische Power gewährleisten.

Um Rückschlüsse auf Quellen von Gesamt- und flughafenassoziierten UFP oder UFP aus dem Straßenverkehr zu ziehen, sind bei fehlenden quellspezifischen Schadstoffdaten (also z. B. bestimmte Marker, die nur bei dieser Quelle auftreten) gewisse Annahmen zu treffen. So kann die Standortklassifikation der Messstation (städtischer Hintergrund, Verkehr), die Größe der Partikel (flughafenassoziierte UFP < 20 nm) und die Windrichtung Rückschlüsse auf eine Belastung mit flughafenspezifischen UFP oder UFP aus anderen Quellen, wie dem Straßenverkehr erlauben. Zusätzliche Expositionserhebungen/-modellierungen durch die Belastungsstudie können für dieses Studiendesign einen größeren zusätzlichen finanziellen und zeitlichen Aufwand darstellen, wengleich Erkenntnisse und Daten, sofern vorhanden, einfach in die Studie integriert werden können. Daher sollen primär die vorhandenen Messdaten des HLNUGs verwendet werden und sekundär um Daten der Belastungsstudie ergänzt werden. Die berechneten Risikoschätzer für die akute Mortalität basieren auf den Messwerten verschiedener Messstandorte und können miteinander verglichen werden (Größe der Partikel, Messstandort, Windrichtung), um Rückschlüsse über besonders schädliche Eigenschaften der Luftschadstoffmischung zu ziehen. Die räumlich-zeitlich aufgelösten Expositionen der Belastungsstudie können weitere Hilfen bei der Zuordnung von quellspezifischen Expositionen bieten.

Eine Problematik der Zeitreihenstudie liegt in der räumlichen und quellspezifischen Zuordnung von Schadstoffen zu Todesfällen. Üblicherweise liegen aus Datenschutzgründen ursachenspezifische Todesfälle nur aggregiert auf Kreis- oder Gemeindeebene vor, was eine Quellzuordnung, wie z. B. eine Zuordnung von flughafenassoziierten UFP, erschwert. Es kann daher nicht festgestellt werden, ob an Tagen, an denen Teile des Stadtgebietes mit flughafenassoziierten UFP belastet sind, in diesen Stadtteilen die Mortalität ansteigt, sondern nur im gesamten Stadtgebiet. Dem kann durch den Vergleich verschiedener zugrunde liegender gemessener Schadstoffkonzentrationen entgegengewirkt werden. Eine genauere Zuordnung, beispielsweise von modellierten UFP-Quellen/Schadstoffkonzentrationen an die Wohnadresse, ist nicht möglich. Dies kann den tatsächlich bestehenden Effekt z.B. der flughafenassoziierten UFP unterschätzen. Somit liegt aber auf jeden Fall eine konservative Abschätzung des Gesundheitseffektes vor.

Die Ergebnisse einer Zeitreihenstudie können auf Stadt- bzw. Landkreisebene mit Daten aus anderen Regionen verglichen werden (z.B. Zeitreihenstudien, die im Rahmen des RI-URBANS Projekts durchgeführt werden), sofern geeignete Schadstoffdaten vorliegen, die eine inhaltliche Vergleichbarkeit zulassen. Der Datenzugang der Gesundheitsendpunkte über das Forschungsdatenzentrum ermöglicht eine einfache Erweiterung innerhalb Deutschlands. Die Planung einer multizentrischen, evtl. europäischen Studie ist nicht Gegenstand dieses Vorhabens.

Die Ergebnisse aus anderen Modulen können qualitativ mit den Ergebnissen der Zeitreihe und damit

mit den Daten auf Bevölkerungsebene verglichen werden. Ein inhaltlicher Vergleich aus verschiedenen Datenquellen stellt dabei einen großen Zugewinn dar. So steigt die Aussagekraft des Gesamtkonzepts, wenn z. B. im Rahmen der Panelstudie ebenfalls kurzfristige Effekte von UFP festgestellt werden, die bei entsprechender Vorbelastung auch Todesfälle auslösen können (Anstieg der Gerinnungsfähigkeit des Blutes, pulmonale und systemische entzündliche Veränderungen). Des Weiteren können die Ergebnisse basierend auf Sekundärdaten mit den Routinedaten verglichen und validiert werden (z. B. Krankenhauseinweisungen basierend auf Sekundär- und Routinedaten). Weitere Synergien ergeben sich aus der gemeinsamen Nutzung von Expositionsdaten mit der Sekundärdatenkohorte.

Der Wegfall der Zeitreihenstudie aus dem Gesamtkonzept hätte zur Folge, dass die kurzfristigen Wirkungen von UFP und flughafenassoziierten UFP auf die tägliche Mortalität nicht untersucht werden könnte, da kein anderes Studiendesign diesen Gesundheitsendpunkt untersuchen kann.

Abschließend kann die Zeitreihenstudie als kostengünstige Ergänzung zu den anderen Modulen betrachtet werden, die vergleichsweise zügig Erkenntnisse mit hoher Public Health Relevanz liefert und die Möglichkeit bietet, im Rahmen der Daten, die Ergebnisse der anderen Module zu unterstützen. Derzeit gibt es keine epidemiologische Zeitreihenstudie, die auf Basis von Routinedaten, die gesundheitlichen Auswirkungen von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP im Gebiet eines Großflughafens untersucht.

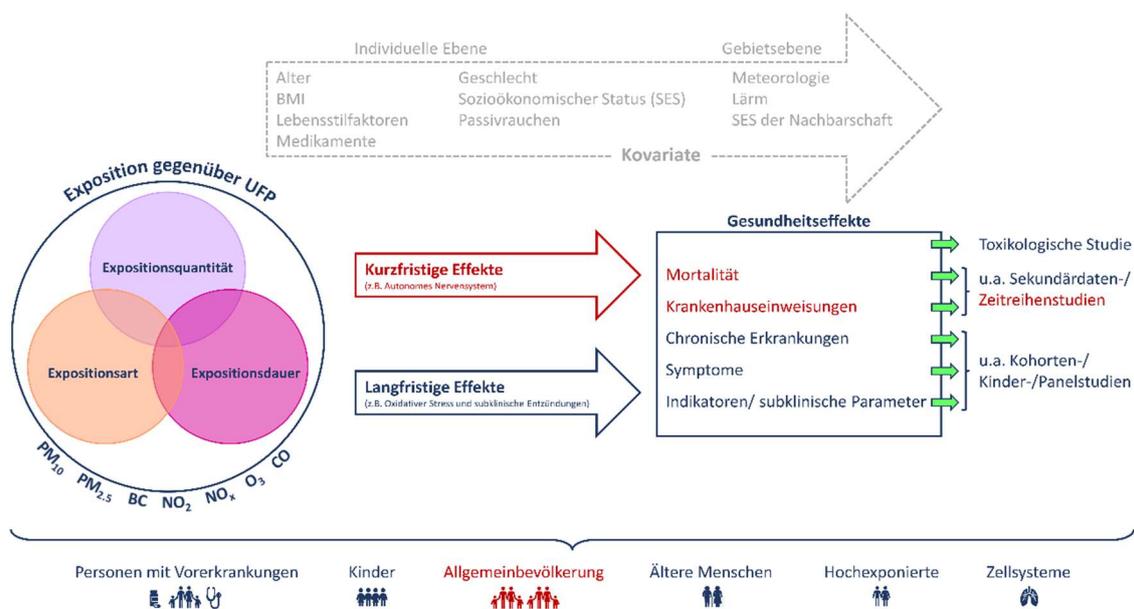


Abbildung 4. Wirkmodell Zeitreihenstudie. In Rot sind die Komponenten des Wirkmodells hervorgehoben, die die Zeitreihenstudie abdeckt.

3.1.3 Panelstudie bei Erwachsenen (PAN)

Kurztitel: Panelstudie

Zusammenfassung

Mittels dieses Studiendesigns können die Effekte sowohl kurz- als auch mittelfristiger Expositionen auf subklinische gesundheitliche Endpunkte in einer kleinen Gruppe von Teilnehmer:innen untersucht werden. Es kann jedoch nicht das Auftreten von klinischen Erkrankungen erforscht werden. Aufgrund des Studiendesigns mit wiederholten Messungen wird keine Kontrollgruppe benötigt und die Anzahl der TeilnehmerInnen ist relativ gering, da sich die Power aus den wiederholten Messungen ergibt.

In der hier vorgeschlagenen Panelstudie sollen Erwachsene mit und ohne bestimmte Vorerkrankungen, wohnhaft in der Umgebung des Flughafens, wiederholt in einem Studienzentrum untersucht werden. Bei den Teilnehmer:innen mit Vorerkrankungen bieten sich Erkrankungen wie Asthma, COPD (Chen et al. 2021; Yao et al. 2021), Diabetes (Wang et al. 2021) oder Herz-Kreislauferkrankungen (Breitner et al. 2019; Biel et al. 2020) an. Bei den Untersuchungen werden bestimmte subklinische Gesundheitsparameter sowie fragebogenbasierte Daten erhoben. Parallel dazu werden im Hauptmodul auf stündlicher oder täglicher Basis die Anzahlkonzentrationen und Größenverteilung von Partikeln im ultrafeinen und feinen Bereich (0,01-0,8 μm) an mehreren Messstandorten im Studiengebiet erfasst. Für eine Panelstudie ist es notwendig, dass die Expositionsdaten im selben Zeitraum vorliegen, in dem die gesundheitlichen Daten erfasst werden. Darüber hinaus müssen sie mindestens auf Tagesbasis, besser auf Stundenbasis vorliegen, um sinnvolle Aussagen treffen zu können. Um flughafenassoziierte UFP von den UFP aus anderen Quellen zu unterscheiden, wird davon ausgegangen, dass die flughafen-assoziierten UFP besonders im kleinen Bereich <20 nm zu finden sind. Sollten sich aus der Belastungsstudie zusätzliche Erkenntnisse hinsichtlich eines spezifischen Markers für eine Flughafenbelastung ergeben, beispielsweise ein Quotient aus bestimmten Partikel-Metriken oder ein leicht messbarer, spezifischer Marker, so kann dieser Marker zusätzlich in die Analysen der Panelstudie aufgenommen werden. Können stündliche bzw. tägliche modellierte Exposition an der Heimadresse der Teilnehmer:innen für die Jahre 2025 und 2026 zur Verfügung gestellt werden, so würde das wertvolle zusätzlichen Informationen liefern.

In einem Add-on Modul wird eine kleine Gruppe von Teilnehmer:innen wiederholt gezielt vor allem flughafen-assoziierten Luftschadstoffen ausgesetzt, beispielsweise durch einen Spaziergang auf dem Flughafengelände. Während dieses „Spaziergangs“ werden mit mobilen Geräten sowohl Exposition als auch Gesundheitsparameter kontinuierlich erfasst.

Die gesamte Studiendauer wird auf vier Jahre veranschlagt, etwa die Hälfte davon entfallen auf die eigentlichen Gesundheitsuntersuchungen.

Die vorgeschlagenen Studien liefern fehlende wissenschaftlichen Erkenntnisse über Assoziationen zwischen Gesamt-UFP, darunter auch flughafenassoziierten UFP, und subklinischen gesundheitlichen Endpunkten von Bewohner:innen der Region um den Flughafen Frankfurt mit und ohne Vorerkrankungen. Panelstudien können daher vor allem über die biologischen Wirkungspfade von Schadstoffen informieren. Dies stellt einen weiteren Schritt zur Bestimmung kausaler Beziehungen dar, unterstützt die Festlegung von Grenzwerten für UFP und dient somit letztendlich dem Schutz der Gesamtbevölkerung.

Allgemeine Informationen	
Hintergrund	
Stand der Forschung, Wirkmodell	<p>Panelstudien sind epidemiologische Studien, die speziell zur Aufklärung von physiologischen Mechanismen verwendet werden. Dabei handelt es sich um eine Art kleinerer Variante der Kohortenstudie mit intensiverer wiederholter Probenahme in einem kurzen Zeitraum (mehrere Monate). Die Teilnehmer:innen werden mehrfach über einen bestimmten Zeitraum untersucht und dienen dabei als ihre eigene Kontrolle, da sie sowohl an Tagen mit niedriger, als auch an Tagen mit hoher Exposition untersucht werden. Die Power beruht in diesem Studiendesign vor allem auf den wiederholten Messungen, so dass eine geringe Anzahl an TeilnehmerInnen ausreicht. Parallel zu den Gesundheitsparametern wird die Exposition möglichst hochaufgelöst erfasst. Kurzfristige Änderungen in der Exposition werden dann im Zusammenhang mit möglichen kurzfristigen Veränderungen in den untersuchten Gesundheitsmarkern betrachtet. Panelstudien wurden bereits vielfach zur Untersuchung von gesundheitlichen Auswirkungen von Außenluftschadstoffen eingesetzt und haben Zusammenhänge zwischen Außenluftschadstoffen und Blutbiomarkern (Hildebrandt et al. 2009; Ruckerl et al. 2014; Ruckerl et al. 2016), EKG Parametern (Schneider et al. 2010) sowie Lungenfunktionsparametern (Bloemsma et al. 2016; Kipen et al. 2010; Zhang et al. 2022) bei Teilnehmer:innen mit und ohne Vorerkrankungen gezeigt. Allerdings wurden bei den bisherigen Panelstudien nicht immer UFP in die Analysen einbezogen.</p> <p>Darüber hinaus gibt es Studien zur Belastung durch Flughäfen bisher nur in Form von speziellen Interventionsstudien mit kurzfristigen Expositionen, in denen kleinere Gruppen (ca. 20 Personen) an mehr und weniger belasteten Orten gezielt exponiert und dabei bzw. anschließend untersucht wurden (Lammers et al. 2020; Habre et al. 2018).</p> <p>-----</p> <p>Zusätzlich zur Kernstudie wird in diesem Steckbrief ein Add-on Modul angeboten, welches gezielt exponierte Studienteilnehmer:innen [blau] mit einbezieht.</p>
Spezifische Forschungsfragen	<ul style="list-style-type: none"> • Besteht ein Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber UFP / anderen Luftschadstoffen in der Region um den Flughafen Frankfurt und Gesundheit und Wohlbefinden der erwachsenen Bevölkerung (mit und ohne Vorerkrankungen)? • Führt eine Exposition gegenüber Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP zu Änderungen in subklinischen Parametern und Wohlbefinden? Zum Beispiel messbar in Blut und Urin, im EKG, durch Lungenfunktionsmessung, Symptomfragebögen sowie Bedarfsmedikation. • Lassen kurzfristige Veränderungen dieser Parameter Rückschlüsse auf physiologische Pfade zu, die einen Zusammenhang zwischen Exposition und Gesundheit erklären? • Wirken sich verschiedene Partikelgrößen unterschiedlich auf die erhobenen Gesundheitsparameter aus? • Gibt es Unterschiede zwischen nicht vorerkrankten und vorerkrankten Bevölkerungsgruppen? • Add-on: Sieht man sehr kurzfristige Effekte innerhalb von Minuten bis Stunden in oben genannten Gesundheitsparametern?
Vorteile des Designs	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr belastbares Design zur Identifikation von subklinischen und klinischen Umwelteffekten. • Ermöglicht die Erfassung von kurz- und mittelfristigen Effekten in einer Studie durch parallele Erfassung der Exposition. • Die Teilnehmer:innen gehen ihrem normalen Alltag nach. Damit spiegelt dieses Studiendesign die Exposition und Auswirkungen realistisch wider. • Gute Kontrolle von Verzerrungen oder Störvariablen, da die Teilnehmer:innen im Laufe der Zeit dieselben sind und Veränderungen in den Daten auf Veränderungen in den Teilnehmerinnen und Teilnehmern selbst zurückgeführt werden können.

	<ul style="list-style-type: none"> • Eine geringe Anzahl von TeilnehmerInnen (n=80-150 pro Panel) ist ausreichend • Einbeziehung suszeptibler Gruppen (spezifisch vorerkrankte Erwachsene). • Add-on: gezielte Untersuchung verschiedener Expositionsszenarien um den Flughafen Frankfurt und der direkten gesundheitlichen Auswirkungen. • Kurzer Untersuchungszeitraum.
Nachteile des Designs	<p>Basis Modul:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitlich aufwendig und arbeitsintensiv. • Nur kurzzeitige Exposition kann untersucht werden. • Beschränkt auf die Wirkung von Luftschadstoffen auf bestimmte Organe bzw. die biologischen Abläufe, die zur Entstehung von Krankheiten führen können. • Add-on: spiegelt nicht das „normale“ Verhalten der Bevölkerung wider.

Gesamtkosten

Tabelle 8. Gesamtkosten der Panelstudie; Basismodul Panel mit add-on separat dargestellt

	Einzelmodul PAN	Vorschlag Gesamtkonzept	Vorschlag Konzept 1	Vorschlag Konzept 2
	T€	T€	T€	T€
Gesundheit	1.700	1.500	1.600	1.500
Add-on	30	30	30	30
Gesamt inkl. Add-on	1.730	1.530	1.630	1.530

Jedes Panel à 150 Personen mit je 5 Messungen.

Zeitlicher Gesamtaufwand	4 Jahre
Notwendige Datengrundlage	Keine Verwendung von Bestandsdaten, alle epidemiologischen Daten werden neu erhoben.
Einschätzung der Machbarkeit	Gut umsetzbar, es besteht gute Vorerfahrung mit diesem Design aus nationalen und internationalen Studien. Geringe Fallzahlen (n=80-150) notwendig. Die TN können aus KOH rekrutiert werden.

Methodik

Allgemein

Zeitliche Dimension	Kurzzeiteffekte
Studiendesign	Panelstudie (wiederholte Messungen an denselben Personen) in einem Studienzentrum im Raum Frankfurt bei Personen mit (Asthma, COPD, Diabetes, Herz-Kreislaufkrankungen) und ohne spezifische Vorerkrankungen mit paralleler Erfassung der Luftschadstoffe Add-on: Expositionsstudie mit mobilen Expositionsmessungen und Gesundheitsuntersuchungen.
Studienregion	Wohnort in der Umgebung des Flughafens, z.B. Stadtkreis Frankfurt a.M. und Umgebung, ggf. umliegende Landkreise/Kreisfreie Städte. Add-on: Flughafennähe/Flughafengelände.
Beobachtungszeitraum Gesundheitsendpunkt	Zwei Jahre
Anzahl der Erhebungszeitpunkte	Alle Module: 4 Erhebungen pro TN Add-on: 1 Erhebung.

Studienpopulation

Größe der Studienpopulation, evtl. Vergleichsgruppen, Alter und Geschlecht	Jeweils 80-150 Erwachsene (mindestens 18 Jahre alt) mit und ohne spezifische Vorerkrankungen jederlei Geschlechts. Vergleichsgruppen sind bei diesem Studiendesign nicht notwendig, da jeder Teilnehmende mit sich selbst verglichen wird. Add-on: 20-30 Erwachsene (mindestens 18 Jahre alt) jederlei Geschlechts.
--	--

Ursprungspopulation	Erwachsene Bevölkerung mit und ohne spezifische Vorerkrankungen wohnhaft in der Nähe des Flughafens. Add-on: Erwachsene Bevölkerung aus dem Raum Frankfurt.
Gesundheitszustand	Ohne spezifische Vorerkrankungen. Mit spezifischer Vorerkrankung, beispielsweise <ul style="list-style-type: none"> • Asthma • COPD • Herz-Kreislaufkrankungen • Typ-2 Diabetes Add-on: ohne spezifischer Vorerkrankungen.
In- und Exklusionskriterien	<u>Inklusionskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 18 Jahre alt. • Wohnhaft in der Umgebung des Flughafens. • Bereitschaft wiederholt ins Studienzentrum zu kommen. • Vorliegen der entsprechenden Erkrankung. Add-on: Körperlich fit genug für einen Spaziergang mit Gesundheits- und Expositionsmessungen. <u>Exklusionskriterien – Basis und add-on Module</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive/r Raucher:in zum Zeitpunkt der Studie. • Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern mit Ausnahme von Acetylsalicylsäure • Chronisch-entzündliche Erkrankungen wie Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis oder Colitis ulcerosa
Gesundheitsendpunkt	
Endpunkt (Haupt- und Koendpunkt)	Basis Modul: <ul style="list-style-type: none"> • Auswirkungen auf die Lunge • Auswirkungen auf das Riechvermögen • Auswirkungen auf das Herz- Kreislaufsystem • Subklinische Parameter: Entzündungsparameter im Blut; PAH Belastung • Respiratorische Symptome, Wohlbefinden, Bedarfsmedikation Add-on: Lungenfunktionsparameter, EKG, ambulanter Blutdruck
Endpunkteparameter	1. Lungenfunktionsmessungen (Spirometrie), Entzündungsparameter in der Ausatemluft (FeNo), Gasaustauschkapazität der Lunge 2. Geruchsvermögen 3. (24h) EKG-Parameter/(24h) Blutdruck/Endothelfunktion 4. Blutmarker/PAH Metabolite im Urin 5. Wohlbefinden/Atemwegssymptome/Bedarfsmedikation Add on: Lungenfunktionsparameter, EKG, ambulanter Blutdruck
Erhebungsinstrumente	1. Lungenfunktionsmessung/FeNO 2. Riechstifte („Sniffin Sticks“) – einmalig bei Basisuntersuchung 3. EKG/Blutdruckmessgerät 4. Blutabnahme/Urinprobe 5. Fragebogen (Basisuntersuchung) /Symptomfragebogen/individuelle expositionsmodifizierende Faktoren (online/app) Add on: Lungenfunktionsmessgerät, FeNO, EKG-Messgerät, mobiles Blutdruckmessgerät
Exposition	
Hauptexposition(en) bereits abgedeckt durch HLNUG Stationen	Basis Modul: Stündliche/tägliche Messung der Anzahlkonzentrationen und Größenverteilung von Partikeln im ultrafeinen und feinen Bereich (0,01-0,8 µm) an mehreren Messstandorten im Studiengebiet um den Flughafen parallel zur Erfassung der Gesundheitsparameter

	<p>Berechnung der Partikeloberfläche aus Größenverteilung.</p> <p>→ Abgedeckt durch die Messungen der HLNUG Stationen, da für eine Panelstudie die Expositionsdaten im selben Zeitraum vorliegen müssen, in dem die gesundheitlichen Daten erfasst werden</p> <p>→ Annahme: Flughafenassoziierte UFP sind die im kleineren Bereich < 20 nm. Weitere spezifische Marker wie die spezifische Oberfläche, die Konzentration von flüchtigen und nicht-flüchtigen UFP, das oxidative Potential und bestimmte Staubinhaltsstoffe können ggf. relevant werden, um auf die Quelle von UFPs schließen zu können. Die Abschätzung der Primärexposition basiert auf bereits bestehenden Messkampagnen des HLNUGs und können ggf. durch die Messungen/Modellierungen der Belastungsstudie erweitert werden (siehe "zusätzliche Messung/Modellierung").</p> <p>Add-on: Messung der Anzahlkonzentrationen von Partikeln im ultrafeinen Bereich (0,01-0,8 µm) mit mobilen Geräten; Oberfläche der lungengängigen Partikel (Lung deposited surface area LDSA) über DiscMini</p>					
Zusätzliche Messung/Modellierung	<p>Mögliche zusätzliche Expositionsdaten:</p> <p>Stündliche/tägliche modellierte Exposition an der Heimadresse der Teilnehmer:innen für die Jahre 2025 und 2026.</p> <p>Chemische Zusammensetzung PM_{2,5} und PM₁.</p> <p>Spezifische Marker für eine Belastung durch Flughafen-UFP, falls in der Belastungsstudie gefunden.</p>					
Ko-Expositionen	<p>Quellenspezifischer Lärm, PM₁₀, PM_{2,5}, BC, NO₂, NO_x, O₃</p> <p>Add-on: mobile Lärmmessung</p>					
Messzeitraum	2025 und 2026, parallel zu den Gesundheitsuntersuchungen					
Messort	<p>Basis Modul:</p> <p>Mehrere Messstationen verteilt über das Einzugsgebiet der Studienteilnehmer:innen.</p> <p>Add-on: Mobile Messungen parallel zur Messung der Gesundheitsparameter.</p>					
Detailgrad der Erfassung	<p>Basis Modul:</p> <p>Zeitlich: Tägliche oder stündliche Messungen.</p> <p>Räumlich: Mehrere Messstationen verteilt über das Einzugsgebiet der Studienteilnehmer:innen.</p> <p>Add-on: Minütliche Auflösung, mobile Messungen.</p>					
Kovariaten						
Kontextuell	Meteorologie, sozioökonomischer Status der Nachbarschaft (SES)					
Individuell	<p>1) SES, Lebensstil (körperliche Aktivität, Rauchverhalten in der Vergangenheit), Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme; subjektive Lärmbelastung daheim und am Arbeitsplatz)</p> <p>2) Verhalten am Tag vor der Untersuchung</p>					
Statistische Analyse						
Powerkalkulation						
Tabelle 9. Powerkalkulation der Panelstudie – alle Module						
	Prozentuale Veränderung	Signifikanz-niveau	Expositionsprävalenz	Power	N Messungen*	Benötigtes N pro Panel
EKG-Parameter (SDNN)	2 % bis 3 %	α=0,05	~ 0,5	80 %	4	115 bis 140
Blutmarker (hs-CRP, IL-6)	9 % bis 17 %	α=0,05	~ 0,5	80 %	5	25 bis 65
*Die Schätzungen basieren auf der Augsburger Umweltstudie (Breitner et al. 2019), designbedingt wurde eine zusätzliche Blutmessung durchgeführt.						

Die Methodik basiert auf (Basagaña und Spiegelman 2010) und berücksichtigt sowohl das Panel-Design mit wiederholten Messungen als auch zeitvariable Expositionen.	
Deskriptive Statistik	Beschreibende Darstellung der Studienpopulation. Beschreibende Darstellung der Exposition inklusive Lärm und Meteorologie.
Analytische Statistik	Additive gemischte Modelle mit zufälligem Teilnehmer:innen-Effekt bzw. generalisierte Schätzgleichungen (GEE).

Zeitplan

Tabelle 10. Zeitplan der Panelstudie – alle Module – Details können Unterpunkt 6.7 („5.7. Koordination und Zeitmanagement der Gesamtstudie“) entnommen werden

Zeit	Jahr 1*	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5
Studienschritte					
Projektkoordination					
Ethikantrag					
Studien- und Erhebungsdokumente					
Datenschutzkonzept nach DSGVO Richtlinien					
Qualitätshandbuch					
Rekrutierung und Schulung des Studienpersonals					
Programmierung der App/online Fragebogen					
Rekrutierung der Studienpopulation					
Expositionsmessungen					
Gesundheitsmessungen					
Datenanalyse					
Bericht/Publikation Panelstudie					
Gesamtbericht					

*Jahr 1 entspricht Studienbewilligung

Datenschutz, Ethik, Registrierung

Datenschutz	Identifizierende Daten werden ausschließlich im Studienzentrum gespeichert. Pseudonymisierte medizinischen Daten werden regelmäßig qualitätsgesichert. Nur entsprechend definierte Teildatensätze werden an Wissenschaftler für wissenschaftliche Analysen weitergegeben. Durch die Vergabe einer spezifischen Nummer für jeden Teilnehmer und jedes Analyseprojekt wird sichergestellt, dass die medizinischen Daten nur von einem sehr kleinen Kreis von Projekt-Mitarbeitern mit den identifizierenden Daten verknüpft werden können.
Ethikantrag notwendig?	Ja, alle Module

Risikomanagement

Tabelle 11. Risikomanagement der Panelstudie

Risiko	Konsequenz für die Studie	Höhe des Risikos	Relevanz für die Studienziele	Maßnahmen zur Prävention und Risikominimierung
Ausfall des Studienpersonals z.B. durch Erkrankung	Ausfall der Gesundheitsuntersuchungen	moderat	hoch	Ersatzstudienpersonal; Neutermiierung der Untersuchungen
Es können nicht ausreichend Studienteilnehmer*innen rekrutiert werden	Anzahl der Untersuchungspunkte reicht nicht aus	moderat	hoch	Anzahl der Untersuchungspunkte erhöhen, um mit weniger TN auf dieselbe Anzahl von Untersuchungspunkten zu kommen; Verlängerung der Studiendauer
Ausfall einzelner	Ausfall der	moderat	Moderat bei	Backup-Geräte bereithalten

Geräte bei/vor den Untersuchungen	entsprechenden Gesundheitsuntersuchungen		kurzzeitigem Ausfall	
Synergien mit anderen Steckbriefen?	<p>Synergien mit anderen Modulen während der gesamten Studie vorhanden</p> <p><u>Studienvorbereitung:</u> Ethikantrag (gemeinsam mit ZEI, SEK, KIN, KOH) Miete und Ausstattung des Studienzentrums (gemeinsam mit KIN, KOH) Rekrutierung und Schulung des Studienpersonals (gemeinsam mit KIN, KOH) Erstellung von Studien- und Erhebungs-dokumente/ Datenschutzkonzept (gemeinsam mit KIN, KOH)</p> <p><u>TN-Rekrutierung</u> TN der Panelstudie können aus der Kohortenstudie rekrutiert werden</p> <p><u>Expositionserfassung</u> Nutzung der erhobenen bzw. modellierten Expositionparameter für alle Studien.</p> <p><u>Gesundheitserfassung</u> Nutzung von Untersuchungsgeräten und -räumen (gemeinsam mit KIN, KOH)</p> <p><u>Ergebnisse/Bericht:</u> Durch eine Kombination aller Studienmodule (ZEI, SEK, KIN, KOH) können sowohl Kurz- wie auch Langzeitmodule, Mortalität, Morbidität und physiologische Pfade untersucht werden. Darüber hinaus werden sowohl die Allgemeinbevölkerung (ZEI, SEK, KOH) wie auch vulnerable Gruppen (Kinder (KIN), Vorerkrankte) einbezogen.</p>			
Zu erwartende Erkenntnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Erkenntnisse über Assoziationen zwischen Gesamt-UFP bzw. flughafen-assoziierten UFP und kurzfristigen Veränderungen von subklinischen Parametern → Rückschlüsse auf physiologische Pfade zum Zusammenhang zwischen Exposition und Gesundheitsauswirkungen. • Rückschlüsse auf die zeitliche Dimension der Assoziationen, das heißt wie schnell wirkt die Exposition (Stunden bis Tage) • Erkenntnisse über Gesundheitseffekte bei Personen, die gegenüber Partikeln am Flughafen exponiert sind im Vergleich zu Personen, die diesen Partikeln weniger stark ausgesetzt sind. • Erkenntnisse über Gesundheitseffekte bei suszeptiblen Gruppen durch Gesamt-UFP bzw. flughafen-assoziierten UFP (mit vs. ohne spezifische Vorerkrankung). • Beantwortung der Frage ob bestimmte flughafenassoziierte Schadstoffe stärkere Assoziationen zeigen (Add-on: Modellierte Schadstoffe und Quellenzuordnung an der Heimadresse bzw. chemische Zusammensetzung) als UFP aus anderen Quellen • Weiterer Schritt zur Festlegung von Grenzwerten für UFP. 			

Abschließende Diskussionspunkte

Die epidemiologische Panelstudie deckt im Wirkmodell kurzfristige Effekte ab, und untersucht Symptome und sogenannte subklinische Marker in der Allgemeinbevölkerung und bei Personen mit Vorerkrankungen, und, im Zusatzmodul, auch bei hochexponierten Personen. Dabei können, aufgrund der direkten Untersuchung der Teilnehmer:innen, auch individuelle Kovariaten in die Abschätzung der Gesundheitseffekte einbezogen werden. Bei subklinischen Markern handelt es sich um Parameter, die zwar im Körper messbar sind, aber deren Veränderung von der einzelnen Person häufig (noch) nicht wahrgenommen wird, wie z. B. Entzündungswerte im Blut, Lungenfunktion, Blutdruckänderungen. Dennoch deuten Veränderungen in diesen Markern langfristig auf die Entwicklung von bestimmten Krankheiten oder einer Verschlechterung eines bereits vorliegenden Krankheitsbildes hin. Die Messung solcher Parameter im Kontext der Exposition ermöglicht Rückschlüsse auf physiologische Pfade, die den Zusammenhang einer Exposition gegenüber UFP und den in anderen Studienmodulen gemessenen Erkrankungen erklären können.

Durch den Wegfall dieses Studienmoduls würden daher der Gesamtstudie in der Bewertung die Informationen zur biologischen Plausibilität der gefundenen Zusammenhänge mit dem Auftreten von Erkrankungen fehlen. Im Gegensatz zur toxikologischen Studie, die ebenfalls biologische Pfade erforscht, erfolgen die Untersuchungen und Erkenntnisgewinne direkt am Menschen unter Realbedingungen und nicht unter Laborbedingungen.

Es handelt sich bei der Panelstudie um ein sehr belastbares Design zur Identifikation von subklinischen Umwelteffekten, bei der die Teilnehmer:innen außerhalb der Untersuchungen ihrem normalen Alltag nachgehen. Damit spiegelt dieses Studiendesign die Exposition und Auswirkungen realistisch wider. Aufgrund des Studiendesigns mit wiederholten Messungen ist eine gute Kontrolle von Verzerrungen oder Störvariablen möglich. Allerdings ist dieses Studiendesign mit hohem zeitlichen und finanziellen Aufwand verbunden.

Synergien bestehen insbesondere mit den Studienmodulen PAN, KIN und KOH da hier durch eine gemeinsame Nutzung eines Studienzentrums inklusive der Nutzung von Untersuchungsgeräten sowie bei der Rekrutierung und Schulung des Studienpersonals Kosten eingespart werden können. Teilnehmer:innen aus der Kohortenstudie könnten für die Panelstudie rekrutiert werden. Kontextuelle Daten können gemeinsam mit den anderen Modulen erhoben, aufbereitet und verwendet werden.

Aufgrund des prospektiven Designs ist es für eine Panelstudie notwendig, dass die Expositionsdaten im selben Zeitraum vorliegen, in dem die gesundheitlichen Daten erfasst werden. Darüber hinaus müssen sie hochaufgelöst, also mindestens auf Tagesbasis, besser auf Stundenbasis vorliegen. Daher werden in dieser Studie zur Erfassung der Exposition zunächst die Messungen der HLNUG Stationen herangezogen. Um flughafenassoziierte UFP von den UFP aus anderen Quellen zu unterscheiden, wird davon ausgegangen, dass die flughafen-assoziierten UFP besonders im kleinen Bereich (<20nm) zu finden sind. In der Studie sollen sowohl die Zusammenhänge mit der Gesamt-UFP Belastung, wie auch den UFP aus anderen Quellen untersucht werden.

Sollten sich aus der Belastungsstudie zusätzliche Erkenntnisse hinsichtlich eines spezifischen Markers für eine Flughafenbelastung ergeben, beispielsweise ein Quotient aus bestimmten Partikel-Metriken, so kann dieser Marker zusätzlich in die Analysen der Panelstudie aufgenommen werden. Können durch die Belastungsstudie zusätzlich stündliche bzw. tägliche modellierte Exposition an der Heimadresse der Teilnehmer:innen für die Jahre 2025 und 2026 zur Verfügung gestellt werden, so würde das wertvolle zusätzlichen Informationen liefern. Derzeit ist diese Modellierung aber nicht für die benötigten Jahre vorgesehen.

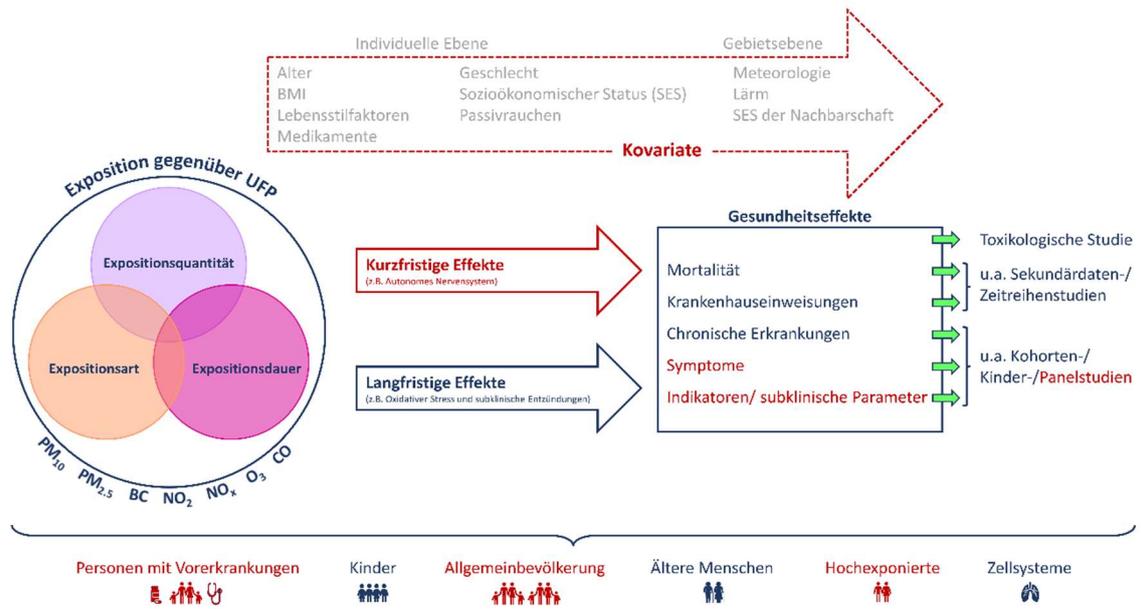


Abbildung 5. Wirkmodell Panelstudie. In Rot sind die Komponenten des Wirkmodells hervorgehoben, die die Panelstudie abdeckt.

3.2 Erfassung von Langzeiteffekten

3.2.1 Sekundärdatenbasierte Kohortenstudie bei Erwachsenen (SEK)

Kurztitel: Sekundärdatenbasierte Kohortenstudie

Zusammenfassung

In einer sekundärdatenbasierten Kohortenstudie soll das Risiko des Neuauftretens von klinisch manifesten Erkrankungen durch die UFP-Exposition an der Wohnadresse ermittelt werden. Die Datengrundlage hierfür bilden Routinedaten gesetzlicher Krankenversicherungen (KV). Aufgrund der Verfügbarkeit hoher Fallzahlen über einen langen Zeitraum und aufgrund der nahezu selektionsfreien Abbildbarkeit der „Source Population“ stellt die Durchführung einer sekundärdatenbasierten Kohortenstudie eine ausgezeichnete und bewährte Möglichkeit dar, auch vergleichsweise geringe umweltbezogene Krankheitsrisiken zu ermitteln.

Insgesamt sollen über 1 Millionen Frauen und Männer ab 18 Jahren, die in einer großen gesetzlichen Krankenversicherung mindestens 4 Quartale durchgängig versichert waren und in der Studienregion (ca. 50 km x 50 km um den Frankfurter Flughafen, d.h. im Wesentlichen den Regierungsbezirk Darmstadt) wohnhaft sind, eingeschlossen werden. Die Vorerklärung, wie viele Krankenversicherer grundsätzlich an der Sekundärdatenanalyse teilnehmen würden, kann bereits vor formalem Studienbeginn innerhalb weniger Monate geklärt werden.

Als Haupt-Exposition wird die Belastung mit adressgenauen (flüchtigen und nicht-flüchtigen) UFP (Partikel pro cm^3) insgesamt sowie quellspezifisch als zeitgewichteter Mittelwert für einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren (2015 bis 2019) modelliert. Die Studie kann damit unmittelbar an die Expositionsermittlungen anschließen, die in der Belastungsstudie durchgeführt wurden: als Grundlage für die Expositionseinschätzung wird das Jahr 2019 mit Anpassungen der Emissionen der letzten 5 Jahre für einen durchschnittlichen 5-Jahreswert genutzt. Die Modellierungen, die für die Abschätzung eines 5-Jahreswertes notwendig sind, werden gesondert in der Belastungsstudie durchgeführt. Die zusätzlichen Kosten von € 200.000 sind in diesem Steckbrief ausgewiesen.

Als Gesundheitsendpunkte werden inzidente (d.h. neu aufgetretene) Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (insbesondere ischämische Herz-Kreislauf-Erkrankungen), der Atemwege (insbesondere Asthma bronchiale), des Stoffwechselsystems (insbesondere Typ 2 Diabetes mellitus) und des Nervensystems (insbesondere Demenz und Depression) sowie Krebserkrankungen einbezogen. Das Eintreten einer inzidenten manifesten Erkrankung wird auf der Grundlage ärztlicher Diagnosen aus der ambulanten und stationären Verordnung (ggf. unter Berücksichtigung von Arzneimittelverordnungen) operationalisiert. Die Ermittlung der Inzidenz erfolgt als 2-Jahres-Follow-up für die Jahre 2018/2019.

Als Kovariaten finden $\text{PM}_{2,5}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), NO_2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), Straßenverkehrslärm (24-Stundenmittelungspegel (L_{DEN}) und nächtlicher Mittelungspegel (L_{Nacht}) in dB(A)), Bahnlärm (L_{DEN} und L_{Nacht}) und Fluglärm (L_{DEN} und L_{Nacht}) Berücksichtigung.

Die Beziehung zwischen UFP-Exposition und Krankheitsinzidenz wird unter Einbezug der Kernconfounder („Hauptstörfaktoren“) Alter, Geschlecht und sozioökonomischer Status (SES) untersucht. Der SES wird durch den Einbezug regionaler SES-Surrogate berücksichtigt, außerdem werden gesondert diejenigen Probanden analysiert, bei denen der individuelle SES (auf Grundlage vorhandener Informationen in den Krankenversicherungsdaten) bekannt ist. In der NORAH-Studie zu Krankheitsrisiken konnte gezeigt werden, dass dies eine valide Möglichkeit darstellt, den Sozialstatus abzubilden (Dröge 2015). Zudem können der Arbeitslärm und die berufliche Feinstaubbelastung auf der Grundlage der in den Krankenversicherungsdaten enthaltenen Angaben zum Beruf abgebildet werden. Zur Differenzierung zwischen UFP-Wirkungen und anderen umweltbezogenen Einflussfaktoren werden Feinstaub und Verkehrslärm adressbezogen abgeschätzt und in die Analysen einbezogen. Angaben zu Lebensstil-Faktoren sollen in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt werden. Wenn ein Lebensstilfaktor ein relevanter Confounder wäre, müsste der Lebensstil auch die Wohnadresse kausal beeinflussen. Dies erscheint theoretisch möglich (dadurch, dass „Sportbegeisterte“ sich vielleicht eher eine Wohnadresse im „Grünen“ suchen). Allerdings hat die Wohnungswahl so viele Einflussfaktoren (insbesondere auch sozioökonomische – denn eine Wohnung

im Grünen ist meist auch teurer), dass diesem Kausalpfad keine große praktische Bedeutung zukommen sollte. Analysen in der NORAH-Studie zu Krankheitsrisiken haben einen geringen Einfluss dieser Variablen auf das Endergebnis gezeigt. Um Selektionsverzerrungen bei der Auswahl der Studienpopulation entgegenzuwirken, sollen weiterhin zusätzlich zu den großen gesetzlichen Krankenversicherungen auch private Krankenversicherungen einbezogen werden; deren Datenqualität ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen.

Die Studie ist relativ kostengünstig, bevölkerungsbasiert und hat aufgrund hoher Fallzahlen eine hohe Studienpower (Aussagekraft). Mit der anvisierten sekundärdatenbasierten Kohortenstudie kann ein umfassendes Spektrum an Erkrankungen untersucht werden. Es besteht ein geringes Risiko einer Selektionsverzerrung bei der Abbildung der „Source Population“. Die Machbarkeit der Studie wird als hoch eingestuft, da auf Vorerfahrungen aus der NORAH-Studie zu Krankheitsrisiken aufgebaut werden kann; auf die – in der Durchführung der NORAH-Studie zu Krankheitsrisiken schwierig zu realisierende – zusätzliche Befragung der Versicherten wird verzichtet. In der NORAH-Studie war die zögerliche Teilnahme der Krankenversicherungen durch die zusätzlichen Versichertenanschriften und die daraus resultierende Sorge eines möglichen „Kundenverlusts“ bzw. einer „Kundenunzufriedenheit“ begründet. Da hingegen in der sekundärdatenbasierten Kohortenstudie zu UFP-Wirkungen auf eine vertiefende Befragung verzichtet wird, entfällt das seinerzeitige Hemmnis für die Beteiligung von Krankenversicherungen – es geht in der UFP-Wirkungsstudie nur um die Bereitstellung von vorliegenden Daten. Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass sich in aktuellen Forschungsprojekten eine verbesserte Teilnahmebereitschaft der Krankenversicherungen an epidemiologischen Studien abzeichnet: so war im Rahmen der NAKO Gesundheitsstudie ein Großteil der bundesdeutschen Krankenversicherungen zur Bereitstellung ihrer Daten bereit. Um die Fallzahlen von über 1 Millionen Versicherte zu erreichen, sollen mehrere Krankenversicherungen angefragt werden. Weiterhin wird eine Zusammenarbeit mit der Politik angestrebt, um Krankenversicherungen (insbesondere auch die AOKen) zur Teilnahme zu bewegen. Eine Ausweitung der Akquise auch auf mehrere kleinere Krankenversicherungen ist möglich.

Die Ergebnisse der Studie leisten einen wichtigen Beitrag zur Identifizierung und Quantifizierung UFP-bezogener Krankheitsrisiken. Mit der Sekundärdatenkohorte wird die wissenschaftliche Erkenntnis aus den anderen Steckbriefen ergänzt, weil mehr Endpunkte (unterschiedliche Krankheiten) erfasst werden können als in einer relativ kleineren Erwachsenenkohorte. Die Ergebnisse der Studie können weiterhin (aufgrund der relativ raschen Durchführbarkeit) zur Unterstützung der Hypothesengenerierung in den anderen Modulen genutzt werden. Die Berücksichtigung der Studienergebnisse der sekundärdatenbasierten Kohortenstudie in den anderen Studienmodulen ist nur bedingt machbar, weil die Studieninstrumente bereits vorher festgelegt werden müssen; eine Möglichkeit der nach den Sekundärdatenanalyse-Ergebnissen orientierten Analyse besteht bei Rückstellproben (Biomarker), der Nachfolgeuntersuchung in der Kohorte und bei der Toxikologie.

Allgemeine Informationen				
Hintergrund				
Stand der Forschung, Wirkmodell	<p>Mehrere Studien belegen stark erhöhte UFP-Konzentrationen in der Nähe von Flughäfen (Riley et al. 2021). UFP infiltrieren die Innenräume und erhöhen dort die Schadstoffbelastung (Hudda et al. 2020). Somit sind Anwohnende einer dauerhaft erhöhten Schadstoffbelastung ausgesetzt, denen im Vergleich zu den PM_{2,5} und PM₁₀-Konzentrationen eine möglicherweise deutlich höhere gesundheitliche Relevanz zukommt (Chen et al. 2020a). Wissenschaftliche Übersichtsarbeiten finden Zusammenhänge zwischen UFP-Exposition und einer erhöhten allgemeinen Sterblichkeit sowie u.a. einer Risikoerhöhung für respiratorische, immunologische, kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen (HEI Review Panel on Ultrafine Particles 2013; Thurston et al. 2017; Ohlwein et al. 2019). Weiterhin weisen aktuelle Untersuchungen auf einen Zusammenhang zwischen UFP-Belastung und einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen, wie Gehirntumore hin (Wu et al. 2021; Weichenthal et al. 2020). Um umweltbezogene Krankheitsrisiken auf Bevölkerungsebene darzustellen, sind oftmals große Fallzahlen erforderlich, um auch vergleichsweise geringe Risikoerhöhungen detektieren zu können. Hohe Fallzahlen können mit der Nutzung von Krankheitsdiagnosen aus Routinedaten gesetzlicher Krankenversicherungen realisiert werden. Aufgrund der Verfügbarkeit hoher Fallzahlen über einen langen Zeitraum und aufgrund der nahezu selektionsfreien Abbildbarkeit der „Source Population“ stellt die Durchführung einer sekundärdatenbasierten Kohortenstudie eine ausgezeichnete und bewährte Möglichkeit dar, auch vergleichsweise geringe umweltbezogene Krankheitsrisiken zu ermitteln (Hegewald et al. 2017; Seidler et al. 2017; Seidler et al. 2016; Seidler et al. 2018; Zeeb et al. 2017). Die Nutzung bzw. Nachnutzung von Sekundärdaten stellt in der Epidemiologie und der Versorgungsforschung einen wichtigen Forschungsansatz dar (Swart et al. 2018; Swart et al. 2015; Zeeb et al. 2021).</p>			
Spezifische Forschungsfragen	<p>Haben Personen, die gegenüber UFP exponiert sind, ein erhöhtes Risiko für inzidente Herz-Kreislauf-Erkrankungen (insbesondere ischämischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen), Atemwegserkrankungen (insbesondere Asthma bronchiale), Stoffwechselerkrankungen (insbesondere Diabetes mellitus), Erkrankungen des Nervensystems (insbesondere Demenz und Depression) und Krebserkrankungen (insbesondere Gehirntumoren)?</p>			
Vorteile des Designs	<ul style="list-style-type: none"> • Bevölkerungsbasiert • Hohe Aussagekraft aufgrund hoher Fallzahlen • Fortlaufende Erhebung über einen 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 des Designs	<ul style="list-style-type: none"> • „Abrechnungscharakter“, d.h. bestimmte „nicht-abrechnungsrelevante“ Informationen sind nicht (Lifestyle-Faktoren) oder nicht bei allen Personen (individueller sozioökonomischer Status) enthalten 			
Gesamtkosten (pro Modul)				
Tabelle 12. Gesamtkosten der Kohortenstudie Frankfurt (pro Modul)				
Modul	Einzelmodule (mit Überarbeitungen nach Workshop 1)	Vorschlag Gesamtkonzept	Vorschlag Konzept 1	Vorschlag Konzept 2
	T€	T€	T€	T€
Sekundärdaten-Kohorte SEK	500	500	500	na

Zeitlicher Gesamtaufwand	4 Jahre (erste Ergebnisse/Unterstützung Hypothesengenerierung in anderen Modulen nach 3 Jahren; abschließende Analysen nach 4 Jahren)
Notwendige Datengrundlage (Zsfg.)	Sekundärdaten großer gesetzlicher Krankenversicherungen (z.B. AOKen, TK, DAK, Barmer)
Einschätzung der Machbarkeit	Hoch (auch da auf die – in der Durchführung der NORAH-Studie zu Krankheitsrisiken schwierig zu realisierende – zusätzliche Befragung der Versicherten verzichtet wird)
Methodik	
Allgemein	
Zeitliche Dimension	Langzeiteffekte
Studiendesign	Sekundärdatenbasierte Kohortenstudie (mit rückverlegtem Ausgangspunkt)
Studienregion	Etwa 50 km x 50 km im Umkreis des Flughafens (Stadt Frankfurt und umliegende Region, d.h. Regierungsbezirk Darmstadt)
Beobachtungszeitraum Gesundheitsendpunkt	ca. 2 Jahre Follow-up-Zeit (Gesundheitsendpunkt-Bestimmung 2018-2019)
Anzahl der Erhebungszeitpunkte	12 (Quartale)
Studienpopulation	
Größe der Studienpopulation, evtl. Vergleichsgruppen, Alter und Geschlecht	Es wird eine Studienpopulation von mehr als 1 Million Versicherte (Frauen und Männer ab 18 Jahren) angestrebt. Um diese Versichertenzahlen zu erreichen, sollen die AOK Hessen und mindestens zwei weitere große Krankenversicherungen (z.B. TK, Barmer oder DAK) einbezogen werden. Die Vergleichsgruppe bilden Versicherte ohne die entsprechende Zielerkrankung während des Untersuchungszeitraums.
Ursprungspopulation	Einwohnende der Studienregion im Alter von 18+ Jahren
Gesundheitszustand	Personen ohne jeweilige Zielkrankheit zur Baseline (2017)
In- und Exklusionskriterien	Inklusionskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Wohnadresse im Einzugsgebiet • mindestens 4 Quartale hintereinander durchgängig versichert; • keine Diagnose der entsprechenden Zielerkrankung im Zeitraum vor der Follow-up-Erhebung (mindestens in den 4 Quartalen vor der Follow-up-Erhebung) Exklusionskriterien <ul style="list-style-type: none"> • -
Rekrutierungsweg, Zugang zur Studienpopulation	Vollerhebung der in der Studienregion lebenden Versicherten der einbezogenen Krankenversicherungen
Gesundheitsendpunkt	
Endpunkt (Haupt- und Ko-endpunkt)	Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, der Atemwege, des Blutes, Stoffwechsels und Nervensystems (einschließlich psychischer Erkrankungen)
Endpunktparameter	Untersucht wird das erstmalige Auftreten der unten benannten manifesten Erkrankungen. Die Diagnosestellung erfolgt mittels ICD-10-Kodierung. Die Definition der einbezogenen Erkrankungen wird bei Studienbeginn mit der internen Qualitätssicherung abgestimmt. Es werden nur gesicherte Diagnosen einbezogen. Für Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden nur

	<p>stationäre Diagnosen berücksichtigt. Für Erkrankungen, die vergleichsweise selten zu einem stationären Aufenthalt führen (z.B. Depression und Asthma), werden auch ambulante Diagnosen zur Gewährleistung der Diagnosesicherheit einbezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Herz-Kreislauf-System</u>: ischämische Herz-Kreislauf-Erkrankungen, akuter Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Thrombosen • <u>Atemwege</u>: Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung • <u>Nervensystem (einschließlich psychischer Erkrankungen)</u>: Demenz, Depression, Angststörungen • <u>Bösartige Neubildungen (nur Primärtumore; keine Metastasen)</u>: Gehirntumor Lungenkrebs, Kehlkopfkrebs, Nasopharynxkarzinom, akute lymphatische Leukämie (ALL), chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ (CLL), akute myeloblastische Leukämie (AML), chronische myeloische Leukämie (CML), Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom • <u>Stoffwechselerkrankungen</u>: Diabetes mellitus Typ II
Erhebungsinstrumente	Gesicherte Diagnosen
Exposition	
Hauptexposition(en)	Es erfolgt eine retrospektive, adressgenaue Betrachtung der Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP: Modellierte Jahresmittelwerte für Gesamt-UFP und flughafenassoziierte UFP für die Jahre 2015-2019 mit einer räumlichen Auflösung von mindestens 50 m, danach adressgenaue Zuweisung und Ableitung der mittleren zeitgewichteten Exposition für das Bezugsjahr 2019 und den Zeitraum 2015-2018
Zusätzliche Messung/ Modellierung	Quellenspezifische Modellierungen, soweit vorhanden, Modellierung der flüchtigen und nicht-flüchtigen Bestandteile, der elementaren Zusammensetzung, evtl. spezifischer Marker. Alle Modelle sollten mindestens eine räumliche Auflösung von 50 m haben, die zeitliche Auflösung beträgt ein Jahr.
Ko-Expositionen	Quellenspezifischer Lärm, PM _{2,5} , NO ₂
Messzeitraum	Mindestens 5 Jahre: 2015-2019 (Grundlage bildet das Jahr 2019 mit Anpassung der Änderungen in den Emissionen für die letzten 5 Jahre)
Messort	Modellierung der adressbezogenen Exposition in der gesamte Studienregion (ca. 50 km x 50 km um den Frankfurter Flughafen) mit einer Auflösung von mindestens 50 m
Detailgrad der Erfassung	Modellierung der Langzeitkonzentration von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP für die Jahre 2015-2019 mit einer räumlichen Auflösung von mindestens 50 m
Kovariaten	
Kontextuell	Repräsentative mittlere (10 Jahre) meteorologische Zeitreihe, Eigenschaften der Wohnumgebung, Proxy für regionalen sozioökonomischen Status (SES; z.B. regionaler Anteil an Bürgergeld-Empfängern)
Individuell	Alter, Geschlecht (zus. Stratifizierung); individueller SES und evtl. Arbeitslärm und Arbeitsfeinstaubbelastung auf der Grundlage der Angaben zum Beruf
Powerkalkulation	
Die Berechnung der Power basiert auf den Erkrankungsinzidenzen aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS). Powerkalkulationen wurden für die folgenden Erkrankungen durchgeführt: kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD), Diabetes, Bluthochdruck und Depression. Die relativen Risiken basieren auf früheren Studien, die den Zusammenhang zwischen UFP und oben genannten Erkrankungen untersucht haben. Eine Zusammenfassung findet sich in der nachfolgenden Tabelle. Auf Grundlage dieser Annahmen sind bei einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ zwischen 800.000 und maximal 1.260.000 Personen notwendig. Da die Krankheitsinzidenzen in der	

vergleichsweise „jungen“ GHS-Kohorte aufgrund der Eingangsselektion relativ niedrig sind, könnte die angestrebte Power von mindestens 80% bereits bei niedrigeren Fallzahlen erreicht werden.

Tabelle 13. Annahmen für die Powerberechnung mit Ergebnis

Gesundheits- endpunkt	Literatur für Inzidenz der Erkrankung aus GHS	5-Jahres (2,5 Jahres-) Inzidenz	Relatives Risiko (pro IQR oder pro 10.000 counts/cm ³)	Literatur für Relatives Risiko (RR)	Anzahl der notwendigen Personen N (pro Quartil)
Diabetes	(Otten et al. 2022)	3,9% (2%)	1,05	(Bai et al. 2018; Sørensen et al. 2022)	1.260.000 (320.000)
Bluthochdruck	(Arnold et al. 2023)	18,6% (9,3%)	1,03	(Bai et al. 2018)	720.000 (180.000)
CVD (CAD, MI, PAD, stroke, CHF)	(Otten et al. 2022)	4% (2%)	1,18	(Downward et al. 2018)	880.000 (220.000)
Depression (PHQ-9 ≥ 10)	(Hahad et al. 2022; Beutel et al. 2020)	4,4% (2,2%)	1,10*	(Braithwaite et al. 2019)	800.000 (200.000)

Deskriptive Statistik	Berechnung der Personenmonate für jeden Versicherten, deskriptive Übersicht über soziodemographische Merkmale und Erkrankungsinzidenz der Studienpopulation
Analytische Statistik	Multivariate Poisson-Regressionsanalysen (log-lineares Modell)
Schließende Statistik	Vergleich der Studienpopulation mit öffentlichen Statistiken (demographische und soziodemographische Merkmale, Erkrankungsinzidenz)

Zeitplan

Tabelle 14. Zeitplan der sekundärdatenbasierten Kohortenstudie

Zeit	2024	2025	2026	2027
Studienschritte				
Projektkoordination				
Ethikantrag				
Datenschutzkonzept nach DSGVO Richtlinien				
Qualitätshandbuch				
Zugang zur Sekundärdaten/ Kontakt Krankenkassen				
Prüfung und Zusammenführung der Sekundärdaten				
Retrospektive Expositionsermittlung				
Verlinkung Sekundärdaten mit Exposition				
Datenanalyse				
Bericht/Publikation				

Datenschutz, Ethik, Registrierung

Datenschutz	Die Übermittlung und Nutzung der Sekundärdaten erfolgt gemäß den gesetzlichen Bestimmungen. Dazu muss für jede Krankenkasse ein Antrag nach § 75 SGB X bei der zuständigen Landesbehörde gestellt werden. Die Studie wird von einer internen Qualitätssicherung (QS) begleitet: Leibnitz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH: Prof. Dr. med. Hajo Zeeb; Otto von Guericke Universität Magdeburg: Prof. Dr. Enno Swart. Die interne QS zeichnet sich durch eine hohe Expertise auf dem Gebiet der Sekundärdatenforschung in der Epidemiologie und Versorgungsforschung aus. Die interne QS dient weiterhin als Vertrauensstelle. Die Verlinkung der Sekundärdaten mit den adressgenauen Expositionsdaten erfolgt
-------------	---

krankenkassenspezifisch über das Wissenschaftliche Institut der AOK (WidO), die interne QS bzw. Drittanbieter gemäß datenschutzrechtlicher Bestimmungen. Die datenerhebenden und datenführenden Forschungsstellen (Krankenversicherungen, Vertrauensstelle, Auswertungsstelle) arbeiten auf der Grundlage (instituts-)spezifischer Datenschutzkonzepte, die auf die Einhaltung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen innerhalb der gegebenen Organisationsstrukturen der Institute ausgerichtet sind. Die Nutzung der Sekundärdaten erfolgt gemäß der Guten Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) (Swart et al. 2015). Diese Datenschutzkonzepte enthalten u. a. Angaben zur personellen Verantwortlichkeit, zum Zugriffsschutz, zur Datensicherung und zur Verfügbarkeitskontrolle. Weiterhin werden die Datenschützer involviert.

Ethikantrag notwendig? Ja

Risikomanagement

Tabelle 15. Risikomanagement

Risiko	Konsequenz für die Studie	Höhe des Risikos	Relevanz für die Studienziele	Maßnahmen zur Prävention und Risikominimierung
(1) Fehlende Teilnahmebereitschaft einzelner KV	Verringerte Studienpower	Niedrig, da Aufwand für KV gering (keine Versichertenbefragung) und da Kontakte zu KV bestehen	hoch	Prävention: Kein direkter Kontakt zu Versicherten notwendig, da keine Versichertenbefragung. Anfragen an mehrere Krankenversicherungen. Zusammenarbeit mit Politik, um Krankenversicherungen (insb. auch AOKen) zur Teilnahme zu bewegen. Ausweitung der Akquise auf andere, u.U. auch mehrere kleinere KV.
(2) Selektion von KV mit spezifischer Versichertenklientel	Verzerrung der Ergebnisse	niedrig	niedrig	Getrennte Analysen für einzelne KV; Einbezug von privaten KVen
(3) Berücksichtigung von individuellem SES nicht für alle Proband:innen möglich; keine Berücksichtigung von Lebensstil als Störfaktor	Verzerrung der Ergebnisse	niedrig	niedrig	Zusätzlich regionaler SES-Proxy berücksichtigt; Subanalyse der Probandenklientel mit vorliegendem individuellen SES Analysen in der NORAH-Studie zu Krankheitsrisiken haben ebenso wie mehrere internationale Studien keinen substantiellen Einfluss der Berücksichtigung dieser Variablen in den Regressionsmodellen auf die Abschätzung umweltbezogener gesundheitlicher Risiken gefunden. Aus theoretischen Erwägungen (siehe obige Ausführungen) ist ein substantielles Confounding durch Lebensstilfaktoren auch eher nicht zu erwarten.

Synergien mit anderen Steckbriefen? Mit der Sekundärdatenbasierung werden die wissenschaftlichen Erkenntnisse aus den anderen Steckbriefen um die Untersuchung von Langzeitwirkungen auf eine große Anzahl von potentiellen Neuerkrankungen ergänzt. Die Ergebnisse der Studie können darüber hinaus zur Unterstützung der Hypothesengenerierung in den anderen Modulen genutzt werden und tragen weiterhin zur Aufklärung der Rolle von „Vorerkrankungen“ (Hypertonie und Diabetes) bei. Die Berücksichtigung der Studienergebnisse der sekundärdatenbasierten Kohortenstudie in den anderen Studienmodulen ist nur bedingt

	<p>machbar, weil die Studieninstrumente bereits vorher festgelegt werden müssen; eine Möglichkeit der nach den Sekundärdatenanalyse-Ergebnissen orientierten Analyse besteht bei Rückstellproben (Biomarker), der Nachfolgeuntersuchung in der Kohorte und bei der Toxikologie.</p> <p>Die Erstellung des Ethikantrages erfolgt gemeinsam mit den anderen Modulen.</p>
Zu erwartende Erkenntnisse	<p>Die Ergebnisse der Studie leisten einen wichtigen Beitrag zur Identifizierung und Quantifizierung UFP-bezogener Krankheitsrisiken. Damit wird eine wichtige Grundlage geschaffen für eine verbesserte Prävention umweltbedingter Erkrankungen und für die wissenschaftliche Beurteilbarkeit der Notwendigkeit weiterer regulatorischer Maßnahmen für die Bevölkerung im Rhein-Main-Gebiet.</p>

Abschließende Diskussionspunkte

Durch die sekundärdatenbasierte Kohortenstudie können Langzeiteffekte einer UFP-Exposition (gesamt und flughafenassoziiert) auf die Inzidenz verschiedener Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, der Atemwege, des Blutes, Stoffwechsels und Nervensystems (einschließlich psychischer Erkrankungen) bevölkerungsbasiert untersucht werden. Die Studie ist relativ kostengünstig, bevölkerungsbasiert und hat aufgrund hoher Fallzahlen eine hohe Aussagekraft („Studienpower“). Weiterhin ist das Risiko einer Selektionsverzerrung bei der Abbildung der „Source Population“ gering. Die Machbarkeit der Studie wird aufgrund der Vorerfahrungen aus der NORAH-Studie als hoch eingestuft. Sekundärdaten enthalten keine Informationen über Lifestyle-bezogene Faktoren. Allerdings weisen Ergebnisse vorangegangener Studien zum Einfluss von Luftschadstoffbelastung auf die Gesundheit ebenso wie kausalanalytische Überlegungen zum „Confounding“ darauf hin, dass eine fehlende Berücksichtigung dieser Faktoren keinen substantziellen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse zu den UFP-Wirkungen haben dürfte. Darüber hinaus ist durch die Nutzung von kleinräumigen aggregierten Sozialdaten eine adäquate Berücksichtigung von Confounding durch den sozioökonomischen Status möglich.

Durch den Einbezug der sekundärdatenbasierten Kohorte in das Gesamtmodul lässt sich ein umfassendes Spektrum an Erkrankungen in Bezug auf einen Zusammenhang mit UFP-Expositionen hin untersuchen. Damit lassen sich Hypothesen generieren, die in anderen Teilmodulen vertiefend analysiert werden können. Durch die Ergänzung mit den beiden Studien, welche subklinische Endpunkte untersuchen (PAN und KIN), und der toxikologischen Studie, welche Veränderungen auf Zellebene misst, lassen sich besonders belastbare Aussagen über kausale Wirkungspfade treffen.

Die hohen Fallzahlen ermöglichen es, auch geringe Risiken zu detektieren. Dies ist auch dann von Bedeutung, wenn Schlussfolgerungen aus fehlenden Zusammenhangsfunden interpretiert werden sollen: bei einer zu geringen Studienpower – die in der sekundärdatenbasierten Studie nicht zu befürchten ist – dürfen fehlende Zusammenhangsfunde (Negativergebnisse) nicht interpretiert werden. Des Weiteren sind epidemiologische Primärstudien oftmals durch einen Selektionbias auf Grund von geringen Teilnahmequoten und damit einhergehender Selektion beeinträchtigt. Diese Probleme hat der hier vorgestellte Ansatz nicht, da auf vorhandene Daten Krankenversicherter zurückgegriffen wird. Die Generalisierbarkeit der erzielten Aussagen ist hoch, da dieses Design eine weitgehend repräsentative Stichprobe der Gesamtpopulation darstellt. Die Studie kann unmittelbar an die Expositionsermittlungen anknüpfen, die in der Belastungsstudie durchgeführt wurden: als Grundlage für die Expositionseinschätzung wird das Jahr 2019 mit Anpassungen der Emissionen der letzten 5 Jahre für einen durchschnittlichen 5-Jahreswert genutzt. Die Modellierungen, die für die Abschätzung eines 5-Jahreswertes notwendig sind, werden gesondert in der Belastungsstudie durchgeführt. Die zusätzlichen Kosten von € 200.000 sind in diesem Steckbrief ausgewiesen.

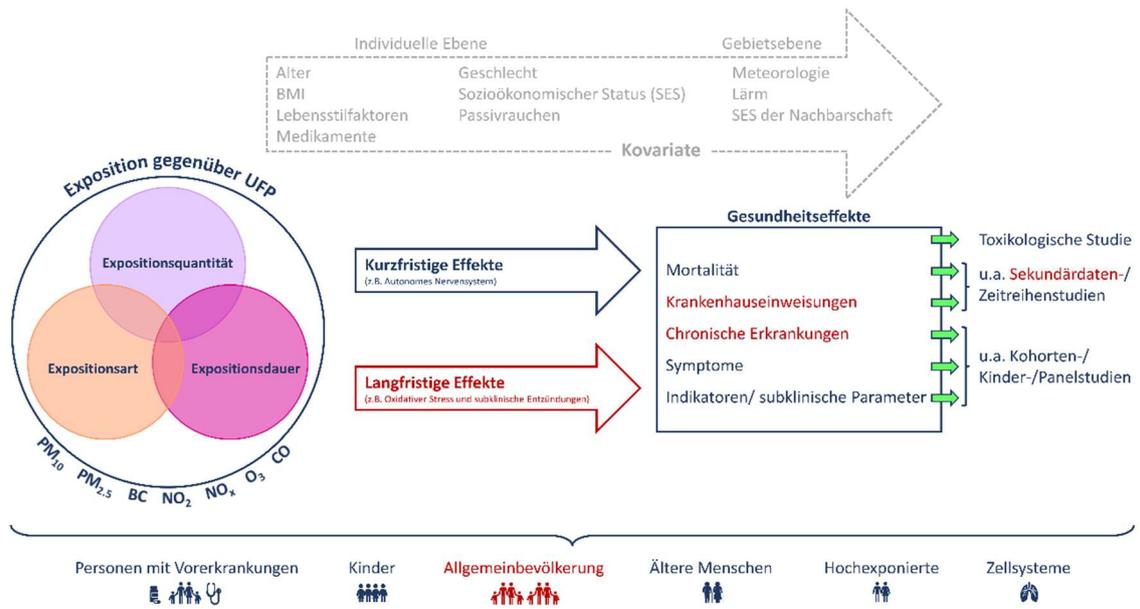


Abbildung 6. Wirkmodell sekundärdatenbasierte Kohortenstudie. In Rot sind die Komponenten des Wirkmodells hervorgehoben, die die Sekundärdatenbasierte-Kohorte abdeckt.

3.3 Kombinierte Erfassung von Kurzzeit- und Langzeiteffekten

3.3.1 Kohortenstudie mit wiederholten Messungen bei Kindern (KIN)

Kurztitel: Kohortenstudie bei Kindern

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Kohortenstudie mit wiederholten Messungen an Grundschulkindern sollen die Auswirkungen täglicher, monatlicher und jährlicher Exposition gegenüber Gesamt-UFP, flughafenassoziierten UFP und anderen Luftschadstoffen ($PM_{2,5}$, PM_{10} , NO_2 , O_3 , BC – Gesamtkonzentration und quellenspezifische Konzentration) auf die Gesundheit der Kinder, die in verschiedenen Regionen in Frankfurt leben, untersucht werden. Kinder stellen aufgrund ihres noch nicht abgeschlossenen Wachstums, des noch nicht voll ausgebildeten Immunsystems und wegen ihres im Verhältnis zur Größe hohen Atemminutenvolumens eine besonders geeignete Gruppe dar, um auch geringe gesundheitliche Auswirkungen festzustellen. Darüber hinaus bietet dieses Studiendesign die Möglichkeit, sowohl kurzfristige Auswirkungen durch Änderungen der täglichen Belastung als auch langfristige Auswirkungen z. B. auf das Lungenwachstum, an einer vergleichsweise kleinen Studienpopulation zu untersuchen. Schließlich bietet das prospektive Studiendesign die Möglichkeit, gezielt Kinder in hochexponierten Regionen der Stadt Frankfurt zu rekrutieren und alle notwendigen Expositionsvariablen, Gesundheitsendpunkte und Kovariaten (Lebensstil, sozioökonomischer Status, quellenspezifischer Lärm, etc.) gezielt zu erfassen.

Zur Erfassung der Luftschadstoffbelastung der Kinder werden, über einen Messzeitraum von mind. 3 Jahren, tägliche Expositionen an den Frankfurter Grundschulen der Kinder gemessen. Basierend auf der im Kurzsteckbrief dargestellten Powerkalkulation wird eine Kohorte von 700 Kindern benötigt, um Veränderungen im Lungenwachstum erkennen zu können. Zu beachten ist, dass in dieser Kalkulation bereits ein Loss to follow up von 30% mit einberechnet wurde. Geht man davon aus, dass sich in den Grundschulen ca. 200 Schüler:innen in entsprechender Altersklasse befinden und die Response-Rate, basierend aus den Erfahrungen der Berlin-Brandenburg AIR (BEAR) Studie, bei ca. 20%-60% pro Klasse liegt, müssten 10 Grundschulen an der Studie teilnehmen.

Zusätzlich werden Modellierungen der täglichen quellenspezifischen Schadstoffbelastungen (inklusive flughafenassoziierte UFP) vorgenommen und den Wohnadressen der Kinder zugewiesen. Die Gesundheitsuntersuchungen, bestehend aus Messungen der Lungenfunktion, des Blutdruckes, der arteriellen Steifigkeit, der Inflammation der Atemwege (Kurzzeiteffekte), des Lungenwachstums und der neurokognitiven Entwicklung (Langzeiteffekte) werden insgesamt viermal durchgeführt. Informationen zur Lebens- und Schlafqualität werden ebenfalls erhoben. Die Daten werden ausgewertet wie in einer Panelstudie (Kurzzeiteffekte) und wie in einer Kohortenstudie (Lungenwachstum, kognitives Wachstum als Langzeiteffekte) und erlauben hierdurch eine sehr umfassende Untersuchung von gesundheitlichen Effekten. Mit den Ergebnissen dieser kombinierten Panel- und Kohortenstudie werden daher wissenschaftliche Erkenntnisse über die kurz-, mittel- und langfristigen Effekte von Luftschadstoffbelastungen durch Gesamt-UFP, flughafenassoziierten UFP und anderen Luftschadstoffen ($PM_{2,5}$, PM_{10} , NO_2 , O_3 , BC – Gesamtkonzentration und quellenspezifische Konzentration) auf die kindliche Entwicklung und Gesundheit erlangt, die für Prävention und Gesundheitsschutz notwendig sind.

Allgemeine Informationen	
Hintergrund	
Stand der Forschung, Wirkmodell	<p>Kinder sind besonders anfällig für Effekte von Luftverschmutzung, da das Wachstum und die Entwicklung der Organe und des Immunsystems noch nicht abgeschlossen sind. Kinder atmen pro Kilogramm Körpergewicht mehr Luft ein als Erwachsene und haben deshalb eine höhere spezifische Exposition gegenüber Luftschadstoffen (Oravisjärvi et al. 2011). Kinder, die verkehrsbedingter Luftverschmutzung durch Autobahnen ausgesetzt sind, haben ein hohes Risiko, Asthma und eine reduzierte Lungenfunktion zu entwickeln (da Costa E Oliveira et al. 2019). Gesundheitseffekte durch die Belastung gegenüber ultrafeinen Partikeln aus dem Flugverkehr wurden bisher nur in einer Studie untersucht. In einer Studie von Janssen et al. zu den gesundheitlichen Auswirkungen einer kurzzeitigen UFP-Exposition in der Umgebung des Flughafens Schiphol in den Niederlanden konnte gezeigt werden, dass Kinder an Tagen mit hoher UFP-Belastung deutlich stärker unter Atemwegsbeschwerden litten als an Tagen mit niedriger Belastung. Dieser Effekt intensivierte sich bei Kindern mit bereits bestehenden Atemwegsbeschwerden (Janssen et al. 2022).</p> <p>In der hier dargestellten Kohortenstudie mit wiederholten Messungen bei Kindern werden umfassende Gesundheitsuntersuchungen an Grundschulkindern im Raum Frankfurt durchgeführt. Parallel dazu wird die Exposition der Kinder gegenüber Gesamt-UFP, flughafenspezifischen UFP und anderen Luftschadstoffen möglichst hochaufgelöst erfasst, um Rückschlüsse auf mögliche Zusammenhänge/Effekte ziehen zu können. Zur Zeit wird von Teilnehmer:innen des Konsortiums eine Kohortenstudie an Grundschulkindern in Berlin und Brandenburg durchgeführt (BEAR Studie), welche als Modell für die hier vorgeschlagene Studie dient.</p>
Spezifische Forschungsfragen	<p>Ziel der Studie ist es, kurz-, mittel- und längerfristige Auswirkungen von Luftschadstoffbelastungen durch Gesamt-UFP, flughafenassoziierten UFP und anderen Luftschadstoffen (PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃, BC – Gesamtkonzentration und quellenspezifische Konzentration) im Umfeld des Frankfurter Flughafen auf die kindliche Gesundheit zu untersuchen. Spezifische Forschungsfragen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wie hoch ist die gemessene und modellierte tägliche, mittel- und langfristige Luftschadstoffbelastung durch Gesamt-UFP, flughafenassoziierte UFP und andere Luftschadstoffe (PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃, BC – Gesamtkonzentration und quellenspezifische Konzentration) im Umfeld des Frankfurter Flughafen? • Welche akuten Effekte von Gesamt-UFP, flughafenassoziierten UFP und anderen Luftschadstoffen (PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃, BC – Gesamtkonzentration und quellenspezifische Konzentration) im Umfeld des Frankfurter Flughafen sind mit der kardiorespiratorischen und kognitiven Gesundheit von Grundschulkindern assoziiert? • Welche mittel- bis langfristigen Effekte von Gesamt-UFP, flughafenassoziierten UFP und anderen Luftschadstoffen (PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃, BC – Gesamtkonzentration und quellenspezifische Konzentration) im Umfeld des Frankfurter Flughafen sind mit der kardiorespiratorischen und kognitiven Gesundheit von Grundschulkindern assoziiert? • Wie unterscheidet sich die Wirkung ultrafeiner Partikel in Abhängigkeit der jeweiligen Quelle der UFP? • <i>Add-on: Welche akuten Effekte von Gesamt-UFP, flughafenassoziierten UFP und anderen Luftschadstoffen (PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃, BC – Gesamtkonzentration und quellenspezifische Konzentration) im Umfeld des Frankfurter Flughafen sind mit der Lungenfunktion von Grundschulkindern mit diagnostiziertem Asthma assoziiert?</i>
Vorteile des Designs	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder stellen eine besonders schützenswerte Gruppe dar

	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder sind sehr gut geeignet, da ihre Organe noch in der Entwicklung sind und sie eine hohe spezifische Exposition haben • Expositionserfassung wegen eines geringeren Mobilitätsumfangs leichter als bei Erwachsenen • Sehr belastbares Design zur Identifikation von subklinischen und klinischen Umwelteffekten. • Prospektives Design erlaubt hohe Kontrolle und Qualität bei der Datenerhebung • Es ist darüber hinaus das einzige Studiendesign, dass eine Erfassung von Kurz-, Mittel- und Langzeiteffekten in einer Studie mit hoher Aussagekraft ermöglicht • Einbeziehung suszeptibler Gruppen (Kinder und <i>add-on: asthmatische Kinder</i>) • Poolen mit BEAR-Studie möglich, dadurch erhebliche Zunahme der Power 			
Nachteile des Designs	<ul style="list-style-type: none"> • Hoher Personal- und Zeitbedarf • Relativ lange Studiendauer • Gefahr von Verlusten in der Nachbeobachtungsphase durch Schulwechsel 			
Gesamtkosten				
Tabelle 16. Gesamtkosten der Kohortenstudie bei Kindern ohne add-on				
Modul	Einzelmodule (mit Überarbeitungen nach Workshop 1)	Vorschlag Gesamtkonzept	Vorschlag Konzept 1	Vorschlag Konzept 2
	T€	T€	T€	T€
Kohortenstudie bei Kindern	1.630	1.420	1.520	1.420
Zeitlicher Gesamtaufwand	4 Jahre			
Notwendige Datengrundlage (Zsfg.)	Nutzung von kommunalen Daten zur Erfassung von Expositionen gegenüber Lärm, Sozialstatus, städtischem Grün			
Einschätzung der Machbarkeit	Aufgrund der Vorerfahrung in der BEAR-Study gut umsetzbar			
Methodik				
Allgemein				
Zeitliche Dimension	Kurz- und Langzeiteffekte			
Studiendesign	Kohortenstudie mit wiederholten Messungen (Analyse als Panel sowie als Kohorte möglich)			
Studienregion	<p>Frankfurter Stadtteile in der näheren Umgebung des Flughafen Frankfurts; <u>Stadtteile, die häufig in der Abluft des Flughafens liegen (nach Einschätzung des HLNUG) und mögliche Grundschulen:</u></p> <p>Schwanheim (August-Gräser-Schule, Goldsteinschule, Minna-Specht-Schule), Griesheim (Berthold-Otto-Schule, Boehleschule, Eichendorffschule), Niederrad (Frauenhofschule, Friedrich-Fröbel-Schule), Nied (Fridtjof-Nansen-Schule, Friedrich-List-Schule, Niddaschule), Sachsenhausen (Alexander-Puschkin-Schule, Freie Schule Frankfurt, Martin-Buber-Schule, Mühlbergschule, Riedhofschule, Tectorschule, Willemerschule), Bockenheim (Bonifatiuschule, Franckeschule, Georg-Büchner-Schule, Viktoria-Luise-Schule), Rödelheim (Bretanoschule, Metropolitan School Frankfurt, Michael-Ende-Schule), Praunheim (Ebelfeldschule), Haßloch, Königstädten (Grundschule Königstädten), Nauheim (Schwarzbachschule Nauheim)</p>			

	<p><u>Kontrollgebiete, die sehr selten oder gar nicht in der Abluft des Flughafens liegen (nach Einschätzung des HLNUG):</u> Hattersheim (Regenbogenschule, Robinson-Schule, Albert-Schweitzer Grundschule), Kriffel (Lindenschule), Hofheim (Steinbergschule, Heiligenstockschule, Marxheimer Schule), Kelkheim (Max-von-Gagern-Schule, Pestalozzi-Schule, Albert-von-Reinach-Schule, Grundschule In den Sindlinger Wiesen), Walldorf-Mörfelden (Wilhelm-Arnoul-Schule, Waldenser Schule, Albert-Schweitzer-Schule, Bürgermeister-Klingler Schule), Langen (Ludwig-Erk-Schule, Geschwister-Scholl-Schule, Sonnenblumenschule, Albert-Schweitzer-Schule), Dreieich (Grundschule am Hengstbach, Ludwig-Erk-Schule, Gerhart Hauptmann-Schule, Selma-Lagerlöf-Grundschule, Wingertschule, Ludwig-Uhland-Schule, Grundschule im Buchenbusch, Geschwister-Scholl-Grundschule, Friedrich-Fröbel-Schule)</p>
Beobachtungszeitraum Gesundheitsendpunkt	<p>3 Jahre <i>Add-on: zwei Monate bei Kindern mit diagnostiziertem Asthma</i></p>
Anzahl der Erhebungszeitpunkte	<p>4 Erhebungszeitpunkte <i>Add-on: 60 Peakflow-Messungen bei Kindern mit diagnostiziertem Asthma</i></p>
Studienpopulation	
Größe der Studienpopulation, evtl. Vergleichsgruppen, Alter und Geschlecht	<p>700 Grundschulkindern im Alter von 6-7 Jahren bei Einschluss <i>Add-on: 70 Grundschulkindern im Alter von 6-10 Jahren mit diagnostiziertem Asthma</i></p>
Ursprungspopulation	<p>Grundschulkindern im Raum Frankfurt</p>
Gesundheitszustand	<p>Gesund <i>Add-on: Kinder mit Asthma</i></p>
In- und Exklusionskriterien	<p>Inklusionskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grundschulkind in den oben angegebenen Stadtteilen von Frankfurt • <i>Add-on: Plus diagnostiziertem Asthma</i> <p>Exklusionskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende chronische Erkrankung • Tuberkulose • Versteht und spricht kein deutsch
Gesundheitsendpunkt	
Endpunkt (Haupt- und Koendpunkt)	<p>Auswirkungen auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Lunge: Lungenfunktionsmessungen (Spirometrie) (Kurzzeiteffekte) und das Lungenwachstum (Langzeiteffekte) • Entzündung der Atemwege • Herz und Kreislauf • die Lebensqualität • die kognitive Entwicklung (Langzeiteffekt) • <i>Add-on: Peak-Flow-Messungen bei Kindern mit diagnostiziertem Asthma</i>
Endpunktparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Lungenfunktionsparameter (FEV1, FVC, FEF25-75) • Lungenwachstumskurven • FeNO-Wert • Blutdruck (SBP, DBP) • Arterielle Steifigkeit (Aix, AP) • Fragebogen zu verschiedenen Gesundheitsparametern, Lebensumständen • Fragebogen zum Wohlbefinden

	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtscore bei Kognitionstestungen • <i>Add-on: PEF</i>
Erhebungsinstrumente	<ul style="list-style-type: none"> • Spirometrie • FeNO-Messungen (z.B. NioxVero Messgerät) • Blutdruckmessgerät • SphygmoCor (Pulswellenanalyse) • Allgemeiner Gesundheitsfragebogen • KINDL-Fragebogen • Kognitionstests (N-Back-Test, ANT-Test) • <i>Add-on: Peak-Flow-Messungen</i>
Exposition	
Hauptexposition(en), bereits abgedeckt durch HLNUG Stationen	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-UFP, flughafenassoziierte UFP, kontinuierlich über den gesamten Zeitraum der Studie: Stündliche/tägliche Messung der Anzahlkonzentrationen und Größenverteilung von Partikeln im ultrafeinen und feinen Bereich (0,01-0,8µm) an mehreren Messstandorten im Studiengebiet Berechnung der Partikeloberfläche aus Größenverteilung. → Abgedeckt durch die Messungen der HLNUG Stationen, da für eine Panelstudie die Expositionsdaten im selben Zeitraum vorliegen müssen, in dem die gesundheitlichen Daten erfasst werden → Annahme: Flughafenassoziierte UFP sind die im kleineren Bereich < 20 nm
Hauptexposition(en), nicht durch HLNUG Stationen abgedeckt	<ul style="list-style-type: none"> • Messungen: Stündliche/tägliche Messung der Anzahlkonzentrationen an mehreren Schulen im Studiengebiet während der gesamten Erhebungsphase • Modellierungen: Nutzung des zweiten Modelljahres (03/2023-02/2024) der Belastungsstudie. Benötigt wird mindestens eine Modellierung der Jahresmittelwerte von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP mit einer räumlichen Auflösung von mindestens 50 m.
Zusätzliche Messung/ Modellierung	<p>Zusätzliche Messungen von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP, kontinuierlich über den gesamten Zeitraum der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stündliche Messung der Größenverteilung von Partikeln im ultrafeinen und feinen Bereich (0,01-0,8 µm) kampagnenhaft an mehreren Schulen im Studiengebiet • Berechnung der Oberfläche der lungengängigen Partikel (LDSA; 0,01-10 µm) • Bestimmung der Bestandteile von UFP (chemische Zusammensetzung) • Spezifische Marker für eine Belastung durch Flughafen-UFP und andere quellenspezifische UFP, falls in der Belastungsstudie gefunden. <p>Zusätzliche Modellierungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tägliche modellierte Exposition an der Heimatadresse der Kinder 2024-2027 • Jahresmittelwerte für quellenspezifische Expositionen (z.B. Flughafen, Straßenverkehr, Industrie als Quelle), modelliert mittels CTM für mindestens ein Jahr. • Jahresmittelwerte für flüchtige und nicht-flüchtige UFP, von elementarer Zusammensetzung bzw. spezifischen Markern, etc.
Ko-Expositionen	Quellenspezifischer Lärm, PM ₁₀ , PM _{2,5} , BC, NO ₂ , NO _x , O ₃
Messzeitraum	2024-2026
Messort	<ul style="list-style-type: none"> • an allen eingeschlossenen Grundschulen im Raum Frankfurt (reduziertes Messprogramm möglich) • Modellierungen für die gesamte Studienregion (Wohnggebiete der Kinder)

Detailgrad der Erfassung	Zeitlich: Stündliche Messungen, wochen-, bzw., monatsweise rotierend von Schule zu Schule; Stundenmittelwerte, Modelle für die Hauptexposition Jahresmittelwerte, für Zusatzexpositionen Tagesmittelwerte Räumlich: Modelle mit einer räumlichen Auflösung von mindestens 50 m
Kovariaten	
Kontextuell	Meteorologie, sozioökonomischer Status (Nachbarschaft; nSES), Gesundheits- und Sozialstruktur Frankfurt
Individuell	SES, Lebensstil (körperliche Bewegung, Ernährung, Rauch- bzw. Passivrauchstatus), akute und chronische Erkrankungen, Medikamenteneinnahme; Verhalten am Tag vor und an dem Tag der Untersuchung

Statistische Analyse

Powerkalkulation

Tabelle 17. Powerkalkulation der Kohortenstudie bei Kindern

	Veränderung der Parameter	Signifikanzniveau	Expositionsprävalenz	Power	Messungen	Benötigtes N
Reduktion der FEV1 (Kurzzeiteffekt)*	0,03 L	$\alpha=0,05$	~ 0,5	80%	4	503
Entzündung der Atemwege FeNO (Kurzzeiteffekt)*	0,5 ppb	$\alpha=0,05$	~ 0,5	90%	4	232
Lungenwachstum (Langzeiteffekt)*	gering - moderat	$\alpha=0,05$	~0,25	80%	4 (pro Kind eine Wachstumskurve)	489
Neurokognition*	15 msec	$\alpha=0,05$	~0,25	75%	4 (pro Kind eine Kurve)	500

*Die Schätzungen wurden mittels G-Power ermittelt und basieren auf Studien von Hüls et al. (2013), Sunyer et al. (2015; 2017), und Fornis et al. (2014).

Basierend auf der hier dargestellten Powerkalkulation wird eine Kohorte von 700 Kindern benötigt, um Veränderungen im Lungenwachstum erkennen zu können. Zu beachten ist, dass in dieser Kalkulation bereits ein Loss to follow up von 30% mit einberechnet wurde. Geht man davon aus, dass sich in den Grundschulen ca. 200 Schüler:innen in entsprechender Altersklasse befinden und die Response-Rate, basierend aus den Erfahrungen der BEAR Studie, bei ca. 20%-60% pro Klasse liegt, müssten 10 Grundschulen an der Studie teilnehmen.

Deskriptive Statistik	Beschreibende Darstellung der Studienpopulation Beschreibende Darstellung der Exposition inklusive Lärm und Meteorologie
Analytische Statistik	Regressionsanalysen

Zeitplan

Tabelle 18. Zeitplan der Kohortenstudie bei Kindern

Zeit	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4
Studienschritte				
Projektkoordination				
1. Vorbereitung der Feldstudie				
Ethikantrag				
Studien- und Erhebungsinstrumente				
Datenschutzkonzept nach DSGVO Richtlinien				
Qualitätshandbuch				
Rekrutierung und Schulung des Studienpersonals				

2. Feldstudie (Expositionsmessungen; Gesundheitsmessungen)				
3. Datenverarbeitung und Nachbereitung der Feldstudie				
Datenmanagement				
Analyse				
Publikation				

*Jahr 1 entspricht Studienbewilligung

Datenschutz, Ethik, Registrierung

Datenschutz	Die Verarbeitung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt gemäß Art. 6 Abs. 1 lit. a, 9 Abs. 2 lit. a EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) die Einwilligung der Erziehungsberechtigten voraus. Die von dem Kind in der Studie erhobenen Daten, insbesondere Angaben zu personenbezogenen Daten im Sinne des Art. 9 DSGVO, werden in pseudonymisierter Form aufgezeichnet, gespeichert und ausgewertet. Dritte erhalten keinen Einblick in personenbezogene Unterlagen. Die Adressdaten der Kinder werden mit Geocodes und Expositionsdaten verlinkt. Die Adressen werden von einem externen Dienstleister geokodiert und die Geocodes werden anschließend dem Adressdatensatz zugefügt. Den Geocodes werden die gemessenen und modellierten Umweltdaten zugewiesen. Die Umweltdaten werden mit Hilfe des Adress-Pseudonyms wieder mit der Teilnehmer:innen-ID und den personenbezogenen Informationen verlinkt. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass im wissenschaftlichen Auswertedatensatz keine Rückschlüsse auf einzelne Personen gemacht werden können. Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie werden keine Individualdaten genannt. Die personenbezogenen Daten werden komplett anonymisiert, sobald dies nach dem Forschungszweck möglich ist. Die Daten werden nach Studienabschluss 10 Jahre aufbewahrt.
Ethikantrag notwendig?	Ja

Risikomanagement

Tabelle 19. Risikomanagement der Kohortenstudie bei Kindern

Risiko	Konsequenz für die Studie	Höhe des Risikos	Relevanz für die Studienziele	Maßnahmen zur Prävention und Risikominimierung
Ausfall des Studienpersonals durch Erkrankung	Ausfall der Gesundheitsuntersuchungen	moderat	hoch	Ersatzstudienpersonal; Neuterminierung der Untersuchungen
Ausfall von Kindern durch Erkrankung	Ausfall der Gesundheitsuntersuchungen	hoch	moderat	Neuterminierung der Untersuchungen
Ausfall einzelner Geräte bei/vor den Untersuchungen	Ausfall der entsprechenden Gesundheitsuntersuchungen	moderat	moderat bei kurzzeitigem Ausfall	Backup-Geräte bereithalten
Unzureichende Rekrutierung von Studienteilnehmer:innen; Loss to Follow-up durch Schulwechsel	Statistische Power für bestimmte Gesundheitsendpunkte könnte limitiert sein	moderat	moderat	Verlängerung der Studiendauer

Synergien mit anderen Steckbriefen?	Synergien mit anderen Modulen während der gesamten Studie vorhanden <u>Studienvorbereitung:</u> Ethikantrag (gemeinsam mit SEK, KOH, PAN) Miete und Ausstattung des Studienzentrums (gemeinsam mit KOH, PAN)
-------------------------------------	---

	<p>Rekrutierung und Schulung des Studienpersonals (gemeinsam mit KOH, PAN) Erstellung von Studien- und Erhebungsdokumenten/ Datenschutzkonzept (gemeinsam mit KOH, PAN) <u>Expositionserfassung:</u> Nutzung der erhobenen bzw. modellierten Expositionparameter für alle Studien <u>Gesundheitserfassung:</u> Nutzung von Untersuchungsgeräten und -räumen (gemeinsam mit KOH, PAN) <u>Ergebnisse/Bericht:</u> Durch eine Kombination aller Studienmodule (ZEI, SEK, KOH, PAN) können sowohl Kurz-, als auch Langzeitmodule, Mortalität, Morbidität und physiologische Pfade untersucht werden. Darüber hinaus werden sowohl die Allgemeinbevölkerung (ZEI, SEK, PAN, KOH) wie auch vulnerable Gruppen (Kinder (KIN), Vorerkrankte) einbezogen.</p>
<p>Zu erwartende Erkenntnisse</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Erkenntnisse die tägliche, mittel- und langfristige Luftschadstoffbelastung durch Gesamt-UFP, flughafenassoziierte UFP und anderen Luftschadstoffen (PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃, BC – Gesamtkonzentration und quellenspezifische Konzentration) an mehreren Messstandorten im Studiengebiet, an den teilnehmenden Grundschulen und an der Heimatadresse der Kinder • Umfassende Erkenntnisse über den Gesundheitszustand von Grundschulkindern in Frankfurt • Erkenntnisse über kurz-, mittel- und langfristige Effekte von Luftschadstoffbelastungen durch Gesamt-UFP, flughafenassoziierte UFP und anderen Luftschadstoffen (PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃, BC – Gesamtkonzentration und quellenspezifische Konzentration) Verbesserung der bisher limitierten Evidenzbasis

Abschließende Diskussionspunkte

Die Kohortenstudie bei Kindern ist insofern einzigartig, als dies das einzige Studiendesign ist, mit dem über einen relativ kurzen Zeitraum von wenigen Jahren sowohl kurz-, mittel- als auch langfristige Effekte von Ultrafeinstäuben im Raum Frankfurt auf die kindliche Gesundheit und Entwicklung untersucht werden können (siehe Wirkmodell in Abb 7). Speziell lassen sich z.B. über eine Kombination der Untersuchung von akuten entzündlichen Veränderungen in der Lunge, kurzfristigen Einschränkungen der Lungenfunktion und langfristig einem verzögerten Lungenwachstum bei stark belasteten Kindern ein durchgängig plausibler Wirkungspfad abbilden, der noch durch toxikologische Untersuchungen weiter gestärkt werden kann (wenn nämlich bei der Untersuchung von humanen Lungenzellen ebenfalls entsprechende entzündliche Veränderungen festgestellt werden). Bisher gibt es Hinweise in der Literatur auf kurzfristige Assoziationen von UFP mit Atemwegsbeschwerden, verminderter Lungenfunktion, erhöhten Entzündungsparametern und einer verminderten Nierenfunktion bei Kindern, die in der Studie weitgehend abgedeckt werden sollen. Bezüglich der bisher festgestellten Zusammenhänge von UFP mit Langzeiteffekten stehen in der hier vorgestellten Studie die Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit und der kognitiven Entwicklung und ein vermindertes Lungenwachstum im Fokus. Die Endpunkte Asthma, Krebsinzidenz und Frühgeburtlichkeit, für die ebenfalls Zusammenhänge in der Literatur gefunden wurden, werden in dieser Studie jedoch nicht untersucht.

Die Gesundheitsuntersuchungen umfassen die Überprüfung der Lungenfunktion, des Lungenwachstums, der kardiovaskulären Funktion, der Neurokognition und der neurokognitiven Entwicklung, der psychischen Gesundheit und des Wohlbefindens sowie der Bestimmung des Entzündungsstatus der Atemwege. Parallel dazu werden umfangreiche Messungen und Modellierungen der Exposition durchgeführt, um die Luftschadstoffbelastungen ggü. Gesamt-UFP, flughafenassoziierte UFP sowie anderen Luftschadstoffe wie PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃ und BC an den Grundschulen und den Wohnadressen der zu untersuchenden Kinder zu bestimmen. Für den Rückschluss auf die Quellen von UFP wird angenommen, dass flughafenassoziierte UFPs kleiner sind (<20 nm). Weiterhin werden die spezifische Oberfläche, die Konzentration von flüchtigen und nicht-

flüchtigen UFP, das oxidative Potential und die chemische Zusammensetzung von den gemessenen Luftschadstoffen bestimmt, was wiederum zur Identifizierung der Quelle von UFPs genutzt wird. In Kombination mit den Gesundheitsuntersuchungen der Kinder und unter Berücksichtigung individueller Kovariaten können Rückschlüsse auf Gesundheitseffekte und deren mögliche physiologische Wirkungspfade (Identifikation von subklinischen und klinischen Markern) durch individuelle Luftschadstoffbelastungen getroffen werden.

Aufgrund des geplanten Studiendesigns ist es erforderlich, dass die Kurzzeit-Expositionsdaten im gleichen Zeitraum erfasst werden wie die gesundheitlichen Daten. In dieser Studie werden zunächst die Messungen der HLNUG-Stationen verwendet, um die Exposition zu quantifizieren. Falls die Belastungsstudie spezifische Marker für flughafenassoziierte UFP identifiziert, könnten diese Marker in die Analysen einbezogen werden. Wenn die Belastungsstudie außerdem in der Lage ist, zusätzliche Daten zur täglichen modellierten Exposition an den Wohnadressen der Kinder für die Jahre 2024 bis 2026 bereitzustellen, würden diese Informationen wertvolle Zusatzdaten liefern. Für die Langzeitexposition kann das quellspezifische Modell aus der Belastungsstudie genutzt werden (Modellierung zur Basiserhebung auf Grundlage des zweiten Modelljahres (01/2023-04/2023 oder 03/2023-02/2024) der Belastungsstudie). Optional werden auch zur Erfassung der Langzeitexposition quellspezifische Modellierungen genutzt, die zeitgleich mit den Gesundheitsuntersuchungen durchgeführt werden.

Das prospektive Design dieser Studie gewährleistet eine hohe Kontrolle und Qualität bei der Datenerhebung. Es ist das einzige Studiendesign, das eine umfassende Erfassung von Kurz-, Mittel- und Langzeiteffekten in einer Studie mit hoher Aussagekraft ermöglicht. Zusätzlich können suszeptible Gruppen wie asthmatische Kinder in die Studie mit einbezogen werden. Aufgrund des Studiendesigns mit wiederholten Messungen ist eine gute Kontrolle von Verzerrungen oder Störvariablen möglich. Allerdings ist dieses Studiendesign mit hohem zeitlichen und finanziellen Aufwand verbunden.

Die Stichprobengröße wurde anhand mehrere Fallzahlkalkulationen zur Detektion von gesundheitlichen Veränderungen durch Luftschadstoffbelastungen bei Kindern berechnet. Es wird darauf hingewiesen, dass für die Felderschließung (Gespräche mit Schulleitungen, Lehrern, Eltern, Kindern) und für die begleitenden Adhärenz-Maßnahmen (Veranstaltungen in den Schulen) Zeit und Personal eingeplant werden muss. Zur Einsparung von Kosten kann die Studienvorbereitung, der Aufbau eines Untersuchungszentrums inklusive Nutzung von Untersuchungsinstrumenten und Schulung, Zertifizierung und Monitoring des Personals gemeinsam mit der Panelstudie und der Kohortenstudie bei Erwachsenen erfolgen. Kontextuelle Daten können gemeinsam mit den anderen Modulen erhoben, aufbereitet und verwendet werden.

Die Möglichkeit des Poolings der Ergebnisse mit der BEAR-Studie führt zu einer erheblichen Steigerung der statistischen Aussagekraft. Die wissenschaftliche Bedeutung einer Replikation von Studien ist sehr hoch, da dies zu einer erheblichen Stärkung der Evidenz beiträgt. Da jede epidemiologische Studie verschiedene Verzerrungsmechanismen aufweist, ist es für die Ableitung von Handlungen (Ableitung von Richtwerten, Festlegung von Regulierungen und Grenzwerten, Interventionen) immer notwendig, Evidenz aus mehreren Studien in unterschiedlichen Bevölkerungen und Regionen und mit unterschiedlichen Methoden (andere Expositionserfassungen, andere Messmethoden für die Endpunkte, etc.) zu vergleichen. Die Kohortenstudie Kinder leistet einen bedeutenden Beitrag zur Aufklärung der komplexen Zusammenhänge zwischen Luftschadstoffen und der Gesundheit von Kindern.

Durch den Wegfall dieses Studienmoduls würden wesentliche Informationen zur Einschätzung der Belastungssituation von Kindern mit Ultrafeinstäuben und den daraus resultierenden Gesundheitseffekten inklusive der biologischen Wirkmechanismen fehlen. Diese Forschungsarbeit trägt wesentlich zur Verbesserung der bisher begrenzten Evidenzbasis bei, insbesondere in Bezug auf Kinder, die als besonders schützenswerte Gruppe betrachtet werden. Kinder erweisen sich als ideale Probanden, da ihre Organe sich noch in der Entwicklung befinden und sie einer hohen spezifischen Schadstoffexposition ausgesetzt sind. Die Erfassung dieser Exposition gestaltet sich aufgrund ihrer geringeren Mobilität im Vergleich zu Erwachsenen als weniger komplex.

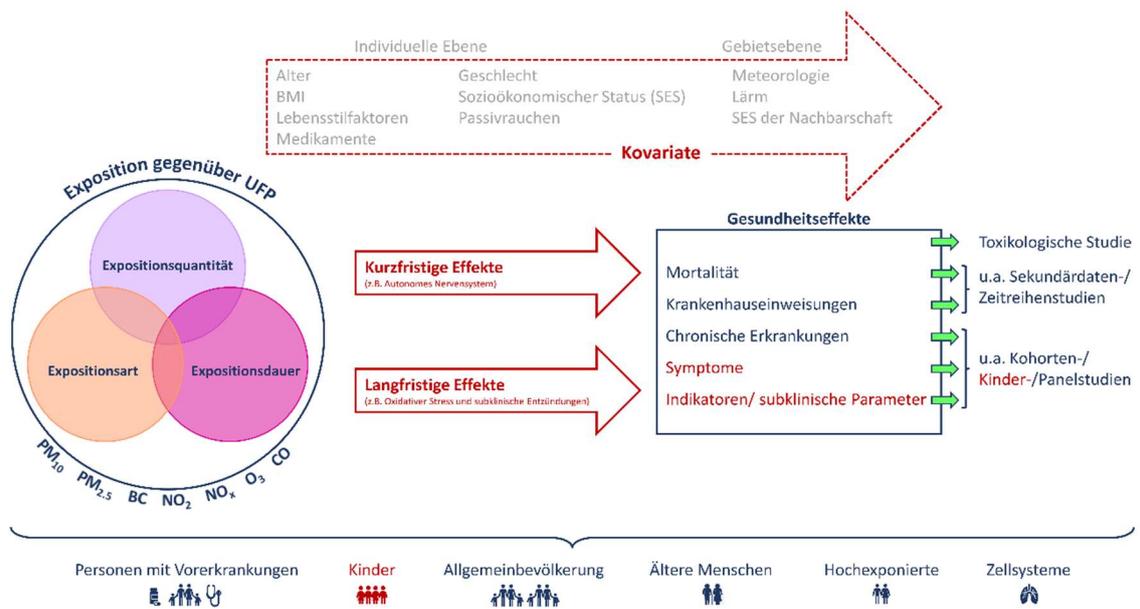


Abbildung 7. Wirkmodell Kohortenstudie mit wiederholten Messungen bei Kindern. In Rot sind die Komponenten des Wirkmodells hervorgehoben, die die Kohortenstudie bei Kindern abdeckt.

3.3.2 Kohortenstudie mit wiederholten Messungen bei Erwachsenen (KOH)

Kurztitel: Kohortenstudie Frankfurt

Zusammenfassung

In der geplanten Kohortenstudie wird die Gesundheit derselben Individuen über einen Zeitraum von 2-3 Jahren erfasst, wobei die Individuen unterschiedlich gegenüber Gesamt-UFP sowie flughafenassoziierten UFP exponiert sind.

Kohortenstudien umfassen umfangreiche Gesundheitsuntersuchungen und können durch Fragebogenerhebungen für Störfaktoren wie individuelle Lebensstilfaktoren und sozioökonomische Faktoren kontrollieren, die ohne Berücksichtigung den Zusammenhang zwischen UFP und Gesundheitsendpunkten wahrscheinlich verzerren. Das Ziel der Kohortenstudie ist der Erkenntnisgewinn über den kurz- und langfristigen Zusammenhang zwischen Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP und Gesundheitsendpunkten, einschließlich der Lunge sowie Atemwegssymptomen, dem Riechvermögen, dem Herz-Kreislaufsystem, subklinischen Parametern im Blut, respiratorischen Symptomen, dem allgemeinen/subjektiven Wohlbefinden, der Kognition und weiteren Erkrankungen.

Die Gesundheitserhebungen sollen im Studienzentrum der bestehenden Studie einmal zu Beginn der geplanten Kohortenstudie sowie ein weiteres Mal nach 2-3 Jahren erfolgen. Jeweils zwei Jahre vorher und während der Gesundheitserhebungen sollen die täglichen Anzahlkonzentrationen und Größenverteilungen von Partikeln im ultrafeinen und feinen Bereich gemessen werden, um darauf aufbauend die individuelle Exposition an der Wohnadresse der Teilnehmer:innen zu modellieren.

Zusammenfassend ist es in der Kohortenstudie Frankfurt vorgesehen, dass erste Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen UFP und Gesundheit nach der Basisuntersuchung drei Jahre nach Studienbewilligung (optimal: Jahr 2027) ausgewertet und veröffentlicht werden. Mit der zweiten Studienhälfte können nach ca. 2,5 Jahren weitere Forschungsfragen im Längsschnittdesign beantwortet werden. So können Veränderungen in der individuellen Gesundheit erfasst werden.

Mit diesem Studiendesign wird eine Kohorte der gesunden, erwachsenen Allgemeinbevölkerung im Raum Frankfurt aufgebaut, auf die für zukünftige gesundheitsbezogene Fragestellungen zurückgegriffen werden kann.

Allgemeine Information	
Hintergrund	
Stand der Forschung, Wirkmodell	<p>In einer Kohortenstudie werden zwei oder mehr Gruppen von gesunden Personen über eine definierte Zeitspanne beobachtet, um das Auftreten von bestimmten Erkrankungen innerhalb jeder Gruppe festzustellen. Die Teilnehmer:innen unterscheiden sich in ihrer Exposition, beispielsweise werden sie aus stark und weniger stark belasteten Gebieten ausgewählt. So lassen sich Faktoren identifizieren, die das Risiko für eine Erkrankung erhöhen. Mit diesem Studiendesign lässt sich die Inzidenz (Anzahl der neu auftretenden Erkrankungen innerhalb einer Personengruppe während eines bestimmten Zeitraums) ermitteln.</p> <p>Viele Kohortenstudien wurden schon für die Untersuchung von Umweltfaktoren auf die Gesundheit initiiert (SAPALDIA, KORA, SALIA). Diese Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber Luftschadstoffen aus dem Straßenverkehr (PM₁₀, PM_{2,5}, PM₁) und der Lungenfunktion (Köpf et al. 2017), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Voss et al. 2021), Diabetes (Wolf et al. 2016), Blutbiomarkern (Wolf et al. 2016; Pilz et al. 2018) und kognitiven Erkrankungen (Schikowski et al. 2015). Allerdings fokussierten sich diese Kohortenstudien nicht auf UFP.</p> <p>Studien zur Belastung durch Flughäfen gibt es bisher nur in Form von speziellen Interventionsstudien mit kurzfristigen Expositionen. Dabei wurden kleinere Gruppen (ca. 20 Personen) gezielt an mehr und weniger belasteten Orten exponiert und untersucht (Habre et al. 2018; Lammers et al. 2020).</p>
Spezifische Forschungsfragen	<p>Folgende Forschungsfragen können bereits ohne die Folgerhebung der Gesundheit beantwortet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Besteht ein Zusammenhang zwischen Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP und: der Lunge, Atemwegssymptomen, Riechvermögen, Herz-Kreislaufsystem, subklinischen Parametern im Blut, respiratorischen Symptomen, allgemeinen/subjektiven Wohlbefinden, Kognition, chronischen Erkrankungen (z. B. Diabetes) • Liegen nach einer kurzfristigen/ nach einer bis zu 3-jährigen Exposition gegenüber Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP Gesundheitseffekte vor? • Gibt es unterschiedliche Effekte zwischen verschiedenen UFP-Expositionsparametern oder vulnerable Individuen/ Gruppen? <p>Folgende Forschungsfragen können erst mit der Folgerhebung der Gesundheit beantwortet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wie sind die Veränderungen in den Gesundheitsparametern nach 2-3 Jahren (Vergleich der Gesundheitsparameter zwischen Basiserhebung und Folgeuntersuchung)? • Wie ist die Anzahl der neu auftretenden Erkrankungen zwischen Basiserhebung und Folgeuntersuchung?
Vorteile des Designs	<ul style="list-style-type: none"> • Aufbau einer Kohorte der gesunden, erwachsenen Allgemeinbevölkerung 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) • Das einzige Studiendesign, mit dem Erkenntnisse zu Veränderungen in der individuellen Gesundheit und zur Inzidenz (Anzahl der neu auftretenden

	Erkrankungen innerhalb einer Personengruppe während eines bestimmten Zeitraums) möglich sind			
Nachteile des Designs	<ul style="list-style-type: none"> • Höhere Kosten • Zeitaufwendig: erste Ergebnisse nach 2-3 Jahren; weitere Ergebnisse zu zeitlichen Veränderungen erst nach Folgeuntersuchung • Zeitaufwendige Rekrutierung durch Einwohnermeldeämter und hohe Teilnehmer:innenzahlen 			
Gesamtkosten				
Tabelle 20. Gesamtkosten der Basiserhebung der Kohortenstudie Frankfurt (pro Modul)				
Modul	Einzelmodule (mit Überarbeitungen nach Workshop 1)	Vorschlag Gesamtkonzept	Vorschlag Konzept 1	Vorschlag Konzept 2
	T€	T€	T€	T€
Kohortenstudie bei Erwachsenen (nur Basisuntersuchung) KOH	2.500	2.300	na	2.300
Folgeuntersuchung	890	890	na	890
Gesamt inkl. Folgeuntersuchung	3.390	3.190	na	3.190
Zeitlicher Gesamtaufwand	Jahr 3 nach Studienbewilligung: erste Ergebnisse Basisuntersuchung Jahr 5-6 nach Studienbewilligung: erste Ergebnisse Folgeuntersuchung			
Notwendige Datengrundlage	Keine Verwendung von Bestandsdaten, alle epidemiologischen Daten werden neu erhoben, Hauptexposition(en) teilweise abgedeckt durch HLNUG Stationen			
Einschätzung der Machbarkeit	Gut umsetzbar, es bestehen Vorkenntnisse und Erfahrungen mit diesem Design aus nationalen und internationalen Studien.			
Methodik				
Allgemein				
Zeitliche Dimension	Kurz- und Langzeiteffekte			
Studiendesign	Kohortenstudie mit einer Basiserhebung und einer Folgerhebung nach 2-3 Jahren			
Studienregion	Teilnehmer:innen aus Frankfurt und umliegenden Gebieten wie Darmstadt oder Kelsterbach (höher und weniger exponiert)			
Beobachtungszeitraum Gesundheitsendpunkte	Basisuntersuchung mit Folgeuntersuchung nach 2-3 Jahren			
Anzahl der Erhebungszeitpunkte	1x Basiserhebung und 1x Folgeuntersuchung nach 2-3 Jahren			
Studienpopulation				
Größe der Studienpopulation, evtl. Vergleichsgruppen, Alter und Geschlecht	≥ 4.000 Erwachsene Frauen und Männer			
Ursprungspopulation	Gesunde Erwachsene aus Frankfurt und umliegenden Gebieten wie Darmstadt oder Kelsterbach (Rekrutierung über Einwohnermeldeamt)			
Gesundheitszustand	Gesund			
In- und Exklusionskriterien	Inklusionskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Bereitschaft an der Studie teilzunehmen 			

	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 18 Jahre alt • Wenn möglich mehr Leute >45 Jahre um Personen mit Erkrankungen und ausreichend inzidente Fälle in der Nachbeobachtungszeit zu bekommen • Wohnhaft in der Umgebung des Flughafens
Gesundheitsendpunkt	
Endpunkt (Haupt- und Ko-endpunkt)	<p>Einmalige Erhebung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riechvermögen • Subklinische Parameter im Blut • Kognition <p>Zweimalige Erhebung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswirkungen auf die Lunge: Lungenfunktionsmessungen (Spirometrie), Atemwegssymptome • Auswirkungen auf Herz und Kreislauf • Allgemeines/subjektives Wohlbefinden • Erkrankungen • Prävalenz von chronischen Erkrankungen
Endpunktparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Lungenfunktionsparameter (FEV1, FVC, FEF25-75), Atemwegssymptome (Fragebogenerhebung) • Gesamtscore im Riechtest • Blutdruck, EKG-Parameter • Entzündungsparameter im Blut • Fragebogen zum allgemeinen/ subjektiven Wohlbefinden • Gesamtscore im Kognitionstest • Erkrankung (ja vs. nein)
Erhebungsinstrumente	<ul style="list-style-type: none"> • Spirometrie, Fragebogen zu Atemwegssymptomen • Riechstifte („Sniffin‘ sticks“) • Blutdruckmessgerät, EKG • Instrumente zum Blutabnehmen und -auswerten • Fragebogen zum allgemeinen/ subjektiven Wohlbefinden • Kognitionstest • Fragebogen
Exposition	
Hauptexposition(en) nicht abgedeckt durch HLNUG Stationen	<ul style="list-style-type: none"> • Modellierungen: Nutzung des zweiten Modelljahres (03/2023-02/2024) der Belastungsstudie. Benötigt wird mindestens eine Modellierung der Jahresmittelwerte von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP mit einer räumlichen Auflösung von mindestens 50 m.
Zusätzliche Messung/ Modellierung	<ul style="list-style-type: none"> • Jahresmittelwerte für quellenspezifische Expositionen (z.B. Flughafen, Straßenverkehr, Industrie als Quelle), modelliert mittels CTM für mindestens ein Jahr. • Jahresmittelwerte für flüchtige und nicht-flüchtige UFP, von elementarer Zusammensetzung bzw. spezifischen Markern, etc. • Weitere Modelljahre der Belastungsstudie während der Nachbeobachtungszeit der Kohorte sind sinnvoll, sind jedoch nicht in dieses Design einberechnet • Tägliche Messung der Anzahlkonzentrationen und Größenverteilung von Partikeln im ultrafeinen und feinen Bereich (0,01-0,8 µm) über die Jahre 2026- 2029 (1-2 Jahre vor und parallel zur Gesundheitserhebung)
Ko-Expositionen	<p>Quellenspezifischer Lärm, PM₁₀, PM_{2,5}, BC, NO₂, NO_x, O₃, in den gleichen Zeiträumen wie die UFP Messung bzw. Modellierung, ggf. Oberfläche der lungengängigen Partikel (LDSA; 0,01-10 µm)</p>
Messzeitraum	2024-2029 (HLNUG Messungen 2019-2025)

Messort	Frankfurt und umliegende Gebiete wie Darmstadt oder Kelsterbach (höher und weniger exponiert)
Detailgrad der Erfassung	Zeitlich: Tägliche Messungen Räumlich: Modellierung mit einer räumlichen Auflösung von mindestens 50 m. Bei Messungen mehrere Messstationen verteilt über Studienregion
Kovariaten	
Kontextuell	Tägliche Meteorologie
Individuell	SES, Lebensstil

Statistische Analyse

Powerkalkulation
 Folgende Berechnung auf Grundlage einer bestehenden Kohortenstudie dient exemplarisch zur Verdeutlichung:

Tabelle 21. Powerkalkulation der Kohortenstudie Frankfurt

Gesundheits- endpunkt	Inzidenz	Odds Ratio	Benötigte Stichprobengröße
Leichte kognitive Einschränkung	15% bei Frauen (75-80 Jahre)	1,5	419

Deskriptive Statistik	Beschreibende Darstellung der Studienpopulation Beschreibende Darstellung der Exposition inklusive Lärm und Meteorologie
Analytische Statistik	Regressionsanalysen

Zeitplan

Tabelle 22. Zeitplan der Kohortenstudie Frankfurt

Zeit	Jahr 1*	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5	Jahr 6	Jahr 7
Studienschritte							
Projektkoordination	■						
Ethikantrag	■						
Studien-und Erhebungsdokumente	■						
Datenschutzkonzept nach DSGVO Richtlinien	■						
Qualitätshandbuch	■						
Rekrutierung und Schulung des Studienpersonals	■						
Rekrutierung/ Re-Kontaktierung der Studienteilnehmer:innen	■	■			■		
Expositionsmessungen zu Basiserhebung	■	■	■				
Gesundheitsmessungen (Basiserhebung)		■	■	■			
Expositionsmessungen zu Folgerhebung				■	■	■	
Gesundheitsmessungen (Folgerhebung)						■	■
Datenanalyse				■			■
Bericht/Publikation							■

*Jahr 1 entspricht Studienbewilligung

Datenschutz, Ethik, Registrierung

Datenschutz	Identifizierende Daten werden ausschließlich im Studienzentrum gespeichert. Pseudonymisierte medizinischen Daten werden regelmäßig qualitätsgesichert. Nur entsprechend definierte Teildatensätze werden an Wissenschaftler:innen für wissenschaftliche Analysen weitergegeben. Durch die Vergabe einer spezifischen
-------------	--

	Nummer für Teilnehmer:innen und jedes Analyseprojekt wird sichergestellt, dass die medizinischen Daten nur von einem sehr kleinen Kreis von Projekt-Mitarbeiter:innen mit den identifizierenden Daten verknüpft werden können.			
Ethikantrag notwendig?	Ja			
Risikomanagement				
Tabelle 23. Risikomanagement der Kohortenstudie Frankfurt				
Risiko	Konsequenz für die Studie	Höhe des Risikos	Relevanz für die Studienziele	Maßnahmen zur Prävention und Risikominimierung
Ausfall des Studienpersonals durch Erkrankung	Ausfall der Gesundheitsuntersuchungen	moderat	hoch	Ersatzstudienpersonal; Neuterminierung der Untersuchungen
Ausfall einzelner Geräte bei/vor den Untersuchungen	Ausfall der entsprechenden Gesundheitsuntersuchungen	moderat	moderat bei kurzzeitigem Ausfall	Backup-Geräte bereithalten
Es können nicht ausreichend Studienteilnehmer:innen für die Folgerhebung rekrutiert werden	Statistische Power für bestimmte Gesundheitsendpunkte könnte limitiert sein	moderat	moderat	Verlängerung der Studiendauer
Synergien mit anderen Steckbriefen	<p>Synergien mit anderen Modulen während der gesamten Studie vorhanden</p> <p><u>Studienvorbereitung:</u> Ethikantrag (gemeinsam mit SEK, KIN, PAN) Miete und Ausstattung des Studienzentrums (gemeinsam mit KIN, PAN) Rekrutierung und Schulung des Studienpersonals (gemeinsam mit KIN, PAN) Erstellung von Studien- und Erhebungsdokumenten/ Datenschutzkonzept (gemeinsam mit KIN, PAN)</p> <p><u>TN-Rekrutierung:</u> TN der PAN können aus dieser Kohortenstudie rekrutiert werden</p> <p><u>Expositionserfassung:</u> Nutzung der erhobenen bzw. modellierten Expositionsparameter für alle Studien</p> <p><u>Gesundheitserfassung:</u> Nutzung von Untersuchungsgeräten und -räumen (gemeinsam mit KIN, PAN)</p> <p><u>Ergebnisse/Bericht:</u> Durch eine Kombination aller Studienmodule (ZEI, SEK, KIN, PAN) können sowohl Kurz-, als auch Langzeitmodule, Mortalität, Morbidität und physiologische Pfade untersucht werden. Darüber hinaus werden sowohl die Allgemeinbevölkerung (KOH, ZEI, SEK, PAN) wie auch vulnerable Gruppen (Kinder (KIN), Vorerkrankte) einbezogen.</p>			
Zu erwartende Erkenntnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Erkenntnisse über die tägliche, mittel- und langfristige Luftschadstoffbelastung durch Gesamt-UFP, flughafenassoziierte UFP und anderen Luftschadstoffen (PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃, BC – Gesamtkonzentration und quellspezifische Konzentration) in Frankfurt und in umliegenden Gebiete wie Darmstadt oder Kelsterbach (höher und weniger exponiert) • Umfassende Gesundheitsuntersuchungen an gesunden Erwachsenen aus Frankfurt und umliegenden Gebieten wie Darmstadt oder Kelsterbach • Erkenntnisse über kurz-, mittel- und langfristige Effekte von Luftschadstoffbelastungen durch Gesamt-UFP, flughafenassoziierte UFP und anderen Luftschadstoffen (PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃, BC – Gesamtkonzentration und quellspezifische Konzentration) 			

Abschließende Diskussionspunkte

Die Kohortenstudie deckt Kurzzeit- sowie Langzeiteffekte bei Erwachsenen ab. Verschiedene umfangreiche Gesundheitsendpunkte, u.a. subklinische Parameter und chronische Erkrankungen können flexibel mit Fragebögen oder Untersuchungen unter Berücksichtigung von Kovariaten/Störfaktoren untersucht werden. Aussagen über Zusammenhänge zwischen UFP und der Gesundheit, die nicht durch z. B. Lebensstilfaktoren verzerrt sind, sind in fast allen Bevölkerungsgruppen des Wirkmodells möglich.

Ohne die Einbeziehung der Kohortenstudie bei Erwachsenen wird jedoch keine Kohorte der Allgemeinbevölkerung im Erwachsenenalter aufgebaut, die für weitere Forschungsfragen genutzt werden kann. Es könnte beispielsweise auch eine Erhebung zur Mortalität Jahre später durchgeführt werden, sodass alle Gesundheitsendpunkte mit einer Kohortenstudie untersucht werden können. Langzeiteffekte von UFP, insbesondere die Veränderung in der Gesundheit, Krankheitsentwicklung und Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung unter Berücksichtigung von Kovariaten blieben weiterhin unerforscht. Dies würde Aussagen über Zusammenhänge zwischen UFP und der Gesundheit, die nicht durch z. B. Lebensstilfaktoren verzerrt sind, vermeiden. Die Kombination der Erforschung von Kurzzeit- und Langzeiteffekten bietet die Chance auf Erkrankungsverläufe zu schließen, die ohne die Kohortenstudie nicht identifiziert werden können. Zudem lässt sich die zweite Gesundheitserhebung anpassen, sodass neben den wiederholten Gesundheitsendpunkten, auch neue Gesundheitsendpunkte, z. B. die bei vorherigen Studien bis dahin Zusammenhänge gezeigt haben, eingeschlossen werden können.

Abschließende Diskussionspunkte umfassen die konkrete Gestaltung der Kohortenstudie in Abwägung mit den damit einhergehenden Kosten. Dabei wird die Stichprobengröße unter Berücksichtigung der Fallzahlkalkulation sowie der zu erwartenden Teilnahme der Studienpopulation berücksichtigt. Es ist dabei mit einem Verlust an Teilnehmern von 50% zu kalkulieren. Aus wissenschaftlicher Sicht sowie um Kosten insgesamt zu sparen, können Teilnehmer:innen der Kohortenstudie auch in der Panelstudie eingeschlossen werden. Zudem kann die Studienvorbereitung sowie die Organisation der Studie mit der Panelstudie sowie der Kohortenstudie bei Kindern zusammen erfolgen, was zu Kosteneinsparungen führt. Um zu gewährleisten, dass die Teilnehmer:innen aus hoch und niedrig exponierten Personen bestehen und somit eine ausreichende Varianz in der Analyse gegeben ist, wird auch die Region um Frankfurt (Darmstadt, Kelsterbach) einbezogen. Abhängig von dem Einwirkungsbereich des Flughafens, der Bevölkerungsdichte sowie der kalkulierten Fallzahl, kann die maximale Ausdehnung auch je nach Gesundheitsendpunkt abweichen. Die Kohortenstudie erfordert die tägliche Erfassung von ultrafeinen und feinen Luftschadstoffen ein bis zwei Jahre vor sowie parallel zur Gesundheitserhebung und anschließend eine adressgenaue Zuordnung. Durch die zeitliche Planung ergibt sich, dass das zweite Modelljahr der Belastungsstudie für die Basiserhebung der Kohortenstudie genutzt werden kann. Für die Folgeuntersuchung ist abzuwägen, ob auch dieses Modelljahr genutzt werden kann oder ob ein neues Modelljahr erhoben werden muss. Für den Rückschluss auf die Quellen von UFP wird angenommen, dass flughafenassoziierte UFPs kleiner sind (<20 nm). Weitere spezifische Marker wie die spezifische Oberfläche, die Konzentration von flüchtigen und nicht-flüchtigen UFP, das oxidative Potential und bestimmte Staubinhaltsstoffe können relevant werden, um auf die Quelle von UFPs schließen zu können.

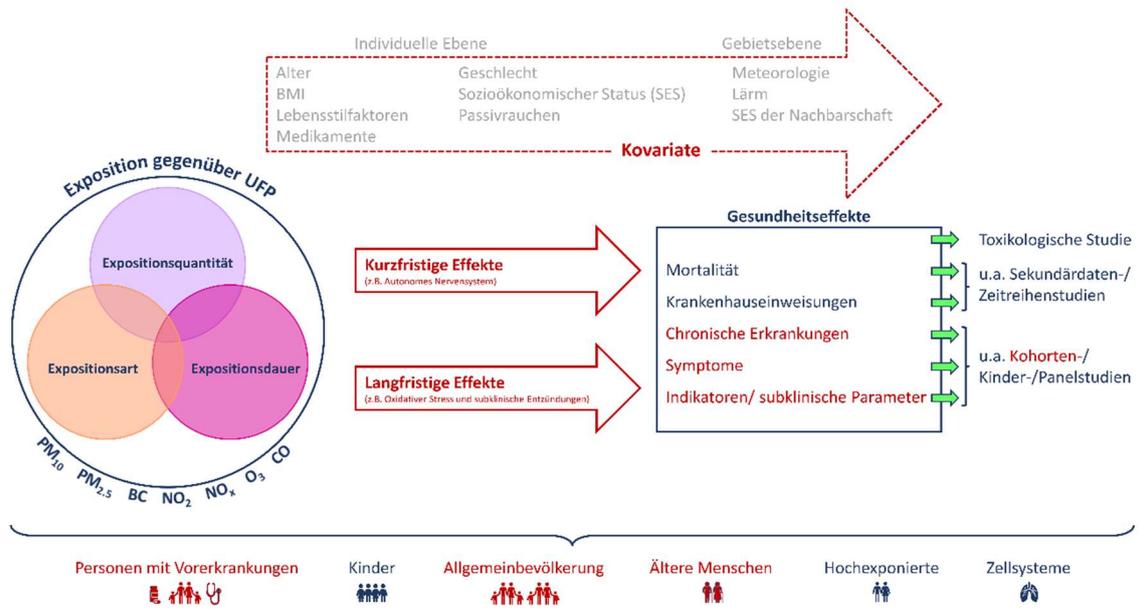


Abbildung 8. Wirkmodell Kohortenstudie mit wiederholten Messungen bei Erwachsenen. In Rot sind die Komponenten des Wirkmodells hervorgehoben, die die Kohortenstudie bei Erwachsenen abdeckt.

3.4 Steckbriefe, die nicht mehr in das Gesamtkonzept aufgenommen wurden

3.4.1 Monozentrische populationsbasierte, prospektive Kohortenstudie bei Erwachsenen

Kurztitel: Gutenberg-Kohortenstudie

Zusammenfassung

Auf der Grundlage der bevölkerungsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie, einer laufenden Kohortenstudie in Mainz und Umgebung, soll der Einfluss der UFP-Exposition auf das Auftreten von inzidenten manifesten Erkrankungen und auf die Veränderung von subklinischen Frühindikatoren im Längsschnitt untersucht werden. Zu untersuchende Endpunkte schließen subklinische Frühindikatoren (insbesondere arterielle Steifigkeit und C-reaktives Protein) und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, der Atemwege, des Stoffwechsels und der psychischen Gesundheit ein. Die Studienpopulation setzt sich aus Einwohnenden der Stadt Mainz und des Landkreises Mainz-Bingen zusammen. Der Start der Studie war im Jahr 2007; hierfür wurden Frauen und Männer im Alter von 35-74 Jahren einbezogen (Response: ca. 60%). Die Follow-Up-Untersuchungen werden alle 2,5 Jahre (standardisierte Befragung) bzw. alle 5 Jahre (zusätzliche medizinisch-technische Untersuchungen) durchgeführt. Somit stehen Gesundheitsdaten mit mehrmaligen Erhebungszeitpunkten für einen Zeitraum von 15 Jahren zur Verfügung. Durch die adressgenaue Abschätzung der UFP-Exposition der GHS-Teilnehmer:innen können detaillierte Aussagen über diesbezügliche Erkrankungsrisiken getroffen werden. Durch die Betrachtung von subklinischen Indikatoren ist es zudem möglich, Erkenntnisse mit Relevanz für die Primär- und Sekundärprävention zu gewinnen.

Nachfolgende sind die Hauptgründe dargelegt, warum die Studie nicht in das Gesamtkonzept aufgenommen wurde:

1. Exposition: Anteil an flughafenassoziierten UFP-belasteten Personen wird eher als gering eingeschätzt. Weiterhin ist eine Ausweitung des Modellierungsgebietes notwendig; das Max-Planck-Institut in Mainz hat mit Messungen begonnen, aber bisher gibt es keine Auswertungen. Somit stehen keine Messungen für die Validierung zur Verfügung und die Expositionsermittlung ist mit sehr hohen Kosten verbunden.
2. Endpunkte: Es wird eine geringe Power für manifeste Erkrankungen auf Grundlage der Studienpopulation angenommen. Ein Zusammenhang könnte nur für subklinische Indikatoren und UFP-Belastung dargestellt werden.
3. Studienpopulation: Eine Übertragung des Studiendesigns auf Frankfurt wird als schwierig eingestuft (hoher Zeit- und Kostenaufwand). Die GHS-Studie beinhaltet 15.000 Kohortenteilnehmer:innen.

Der Entschluss die Studie aus dem Gesamtkonzept auszuschließen, erfolgte auf der Grundlage der Beschlüsse/ Priorisierung des Konsortiums, sowie den Teilnehmenden des Workshop 1 (WBQ, Expert:innen, AK UFP, UNH, OK-UFP Belastung, Bürger:inneninitiative). Da die Gutenbergstudie nicht zu der Gruppe der Steckbriefe für eine vertiefte Ausarbeitung ausgewählt wurde, wurden im hier vorliegenden Bericht keine weiteren Aktualisierungen vorgenommen.

Allgemeine Informationen	
Hintergrund	
Stand der Forschung, Wirkmodell	<p>Mehrere Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen einer flughafenassoziierten Belastung mit ultrafeinen Partikeln (UFP) und dem Auftreten gesundheitlicher Beschwerden und Erkrankungen hin (Bendtsen et al. 2021; Ohlwein et al. 2019; Schraufnagel 2020).</p> <p>Kohortenstudien bieten die Möglichkeit, inzidente Erkrankungen abzubilden und diese in Bezug zu möglichen Risikofaktoren zu stellen. Die Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) ist eine monozentrische populationsbasierte, prospektive Kohortenstudie mit dem Ziel, Risikofaktoren und Schutzfaktoren für die Entwicklung von einer Vielzahl von Erkrankungen unter Berücksichtigung von Umwelteinflüssen, psychosozialen Faktoren, Lebensstil, subklinische Parameter und Genetik zu untersuchen. Der primäre Endpunkt der GHS-Studie stellt dabei der inzidente Myokardinfarkt bzw. kardiale Tod dar. Sekundäre Studienendpunkte sind Schlaganfall, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und der Tod jeglicher Ursache. Tertiäre Endpunkte sind alle Beschwerden und Erkrankungen mit einer Dauer von mehr als 3 Wochen. Bisherige Studienergebnisse wurden in zahlreichen Publikationen international veröffentlicht. Die Antragstellenden kooperieren seit Beginn mit der GHS-Studie und haben bisher schwerpunktmäßig den Einfluss von arbeitsbezogenen Einflussfaktoren auf die Gesundheit untersucht (z. B. Hegewald et al. 2021; Romero Starke et al. 2020a; Rossnagel et al. 2022).</p>
Spezifische Forschungsfragen	Hat eine langfristige UFP-Belastung einen Einfluss auf subklinische Frühindikatoren und auf das Risiko von inzidenten manifesten Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, des Stoffwechsels, der Atemwege und der Psyche?
Vorteile des Designs	<ul style="list-style-type: none"> • Anbindung an bestehende Kohorte, Gesundheitsendpunkt-Daten liegen bereits vor • Hohe Response und geringer Loss-to-Follow-up • Detaillierte Erfassung von Erkrankungen/Frühindikatoren und soziodemographischen, Lifestyle-Daten mit umfassender Biomaterialdatenbank
Nachteile des Designs	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichsweise geringer Anteil an mittel- bis hochgradig exponierten Personen mit flughafenassoziiertes UFP für Mainz erwartet • Mainz ist vom bodennahen Transport des Flughafens weniger belastet als die Stadt Frankfurt • Überflüge über Mainz vermutlich vernachlässigbar wegen größerer Entfernung und Flughöhe • Bisher noch keine langfristigen UFP-Messungen durch das Landesamt Rheinland-Pfalz, somit vergleichsweise aufwendige Expositionsermittlung, die nicht durch Teilvorhaben 2 abgedeckt sind • Bisheriges Modellgebiet im engeren Sinne umfasst nicht Mainz, Emissionsdaten nur auf GRETA Ebene (UBA-Daten auf nationaler Ebene) und daher weniger präzise als Emissionsdaten aus Frankfurt (HLNUG Datenbank mit höherer räumlicher Auflösung) • Keine historischen UFP-Daten verfügbar, daher keine Validierung der notwendigen retrospektiven Modellierung möglich
Gesamtkosten (pro Modul)	1.254.000 € (davon 700.000 € Kosten für die Modellierung der Exposition)
Zeitlicher Gesamtaufwand	4 Jahre
Notwendige Datengrundlage (Zsfg.)	GHS-Kohorte mit 10- und 15-Jahres-Follow up [Anm.: 15-Jahres-Follow up konfiguriert mit Coronapandemie]
Einschätzung der Machbarkeit	Hoch

Methodik	
Allgemein	
Zeitliche Dimension	Langzeiteffekte
Studiendesign	Monozentrische populationsbasierte, prospektive Kohortenstudie (mit rückverlegtem Ausgangspunkt): Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS)
Studienregion	Stadt Mainz, Landkreis Mainz-Bingen
Beobachtungszeitraum Gesundheitsendpunkt	2007-2024 (10 bzw. 15 Jahre Follow up-Zeit)
Anzahl der Erhebungszeitpunkte	Bereits abgeschlossen: mindestens 4 Erhebungszeitpunkte: Baseline-Untersuchung 2007-2012; standardisierte Befragung mit computerassistiertem Telefoninterview (CATI) im Follow-up im 2,5-Jahresintervall und zusätzlich alle 5 Jahre umfassende medizinisch-technische Untersuchung im Studienzentrum
Studienpopulation	
Größe der Studienpopulation, evtl. Vergleichsgruppen, Alter und Geschlecht	Ursprünglich 15.010 Frauen und Männer im Alter von 35-74 Jahren bei Baseline (Response 60% Wild et al. 2010; Loss-to-Follow-up etwa 8-12% (Hegewald et al. 2021; Romero Starke et al. 2020a; Schlax et al. 2019; Drossard et al. 2022))
Ursprungspopulation	Einwohnende der Studienregion Zufallsstichprobe mit Stratifizierung 1:1 für Geschlecht und 1:1 für den Wohnort (städtisches oder ländliches Gebiet) sowie für 4 Altersdekaden
Gesundheitszustand	Personen ohne jeweilige Zielkrankheit zur Baseline
In- und Exklusionskriterien	Inklusionskriterien <ul style="list-style-type: none"> • Alter zwischen 35-74 Jahren • Einwohnende der Stadt Mainz und des Landkreises Mainz-Bingen Exklusionskriterien bei Baseline <ul style="list-style-type: none"> • Unzureichende Deutschkenntnisse • Personen, die physisch oder psychisch nicht in der Lage waren, das Studienzentrum für die Untersuchungen aufzusuchen
Gesundheitsendpunkt	
Endpunkt (Haupt- und Koendpunkt)	Als Endpunkte werden Frühindikatoren und manifeste Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, des Stoffwechsels, der Atemwege und der psychischen Gesundheit betrachtet: <i>Frühindikatoren</i> <ul style="list-style-type: none"> • Lungenfunktion: FEV1, FVC, Lungenvolumen (Residualvolumen; Resistance) • Herz-Kreislauf-System: Arterielle Steifigkeit, NT-pro BNP, endotheliale Dysfunktion • Stoffwechsel: HBA1C • Immunologie: C-reaktives Protein CRP <i>Manifeste Erkrankungen</i> <ul style="list-style-type: none"> • Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen insgesamt • Atemwege: Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung • Stoffwechselerkrankungen: Diabetes mellitus Typ II • Psychische Erkrankungen: Depression und Angststörungen
Exposition	
Hauptexposition(en) Zusätzliche Messung/ Modellierung	Es sind zusätzliche Messungen/ Modellierungen notwendig, da noch keine UFP-Messungen durch das Landesamt Rheinland-Pfalz erfolgt sind. Hauptexpositionen sind: <ul style="list-style-type: none"> • Anzahlkonzentrationen und Größenverteilung von Partikeln im ultrafeinen und feinen Bereich (0,01-0,8 µm) und • Berechnung der Partikeloberfläche aus Größenverteilung

	Weiterhin können Erkenntnissen über Quellen und chemische Zusammensetzungen als Sekundärvariablen in die Analysen einfließen.
Ko-Expositionen	Quellenspezifischer Lärm, PM _{2,5} , NO ₂
Messzeitraum	2007 und 2017
Messort	Ermittlung der adressbezogenen Exposition in der gesamte Studienregion (Stadt Mainz, Landkreis Mainz-Bingen)
Detailgrad der Erfassung	Luftschadstoffe: zeitgewichtete Mittelwerte für 2007 und 2017

Kovariaten

Kontextuell	Repräsentative mittlere (10 Jahre) meteorologische Zeitreihe
Individuell	Alter, Geschlecht (zus. Stratifizierung), individueller SES, Rauchen, Passivrauchen, Alkoholkonsum, Berufsanamnese, BMI, Sport

Powerkalkulation

Die Berechnung der Power erfolgte basierend auf Mittelwerten für arterielle Steifigkeit und C-reaktivem Protein aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS). Die relativen Risiken basieren auf früheren Studien, die den Zusammenhang zwischen UFP und arterieller Steifigkeit bzw. C-reaktivem Protein untersucht haben. Eine Zusammenfassung findet sich in der nachfolgenden Tabelle. Auf Grundlage dieser Annahmen sind bei einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ 12.312 Personen für arterielle Steifigkeit (Delta 0.15 m/s) und 6.284 Personen für C-reaktives Protein (Delta CRP 0,1 entspricht 6% Änderung) notwendig. Diese grobe Powerabschätzung bedarf noch einer Prüfung auf der Grundlage einer genaueren Expositionsabschätzung. Für manifeste klinische Erkrankungen ist davon auszugehen, dass die entsprechende Power bei den vorliegenden Probandenzahlen im 10- und 15- Jahres-Follow-Up erheblich unter 80% liegt.

Tabelle 24. Annahmen für die Powerberechnung mit Ergebnis

Gesundheitsendpunkt	Literatur für Inzidenz der Erkrankung aus GHS	Mittelwert (SD)	Klinisch relevante Änderung	Anzahl der notwendigen Personen N (pro Quartil)
Arterielle Steifigkeit (m/s)	(Rossnagel et al. 2022)	7,3 (2.1)	0,1 (Podrug et al. 2023)	12.312 (3.078)
C-reaktives Protein	(Sinning et al. 2011)	1,6 (1.0/3.7)	20% Unterschied (Lanki et al. 2015)	6.284 (1.571)

Zeitplan				
Tabelle 25. Zeitplan der Gutenberg-Kohortenstudie				
Zeit	2024	2025	2026	2027
Studienschritte				
Projektkoordination				
Datenschutzkonzept nach DSGVO Richtlinien				
Qualitätshandbuch				
Expositionsmessungen				
Datenanalyse				
Bericht/Publikation				
<p>Da Daten einer bereits laufenden Studie genutzt werden, sind verschiedene Studienschritte (die normalerweise notwendig sind) bereits abgeschlossen, wie der Einbezug der Ethikkommission, das Erstellen von Studien- und Erhebungsdokumenten, die Rekrutierung der Studienpopulation und des Studienpersonals zur operativen Ausführung der Messungen sowie die Gesundheitsuntersuchungen.</p>				
Datenschutz, Ethik, Registrierung				
Datenschutz	Der Datenschutzbeauftragte des Universitätsklinikums der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz wurde in die Beurteilung der Studie einbezogen. Die Studiendurchführung bzw. der Umgang mit den erhobenen Daten unterliegen den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen. Die Verlinkung der Adressen mit den Expositionsdaten wird durch das Datenmanagement der Gutenberg-Gesundheitsstudie in Mainz durchgeführt.			
Ethikantrag notwendig?	Ethikvotum liegt für die Studie bereits vor (Ethikkommission Rheinland-Pfalz #37.020.07(5555)).			
Synergien mit anderen Steckbriefen?	Vergleich mit den Ergebnissen der Panelstudie hinsichtlich der subklinischen Parameter möglich, z.B. hs-CRP			
Zu erwartende Erkenntnisse	Durch die Einbindung in die GHS-Studie kann der Zusammenhang zwischen Umweltbelastungen und dem Risiko für inzidente Erkrankungen in einem originären Kohortenansatz untersucht werden. Durch die adressgenaue Abschätzung der UFP-Exposition der GHS-Teilnehmer:innen können detaillierte Aussagen über diesbezügliche Erkrankungsrisiken getroffen werden. Durch die Betrachtung von subklinischen Indikatoren ist es zudem möglich, Erkenntnisse mit Relevanz für die Primär- und Sekundärprävention zu gewinnen.			

4 Gesamtkonzept

In Kapitel 4 *Gesamtkonzept* gehen wir auf die in **Arbeitspaket 4** (Priorisierung des nachfolgenden Studiendesigns anhand der Modulsteckbriefe) gewünschte Priorisierung einer Studie bzw. hier einer Kombination aus verschiedenen Studien ein. Dabei wurden auch die im Rahmen der beiden Experten-Workshops diskutierten Punkte aufgegriffen.

Das Konsortium hat bei der Entwicklung des Gesamtkonzeptes dafür Sorge getragen, dass die wesentlichen gesundheitlichen UFP-Wirkungen, der Einbezug unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen und verschiedene methodische Aspekte in einem umfassenden Konzept kombiniert werden. Damit wird entsprechend Abbildung 9 der Zusammenhang zwischen UFP und Gesundheit umfassend in seinen verschiedenen Facetten abgebildet. Die Folgen eines Verzichtes auf jeweils ein Modul lassen sich nicht unmittelbar miteinander vergleichen, da jedes Modul einen ergänzenden Aspekt des Wirkmodells beinhaltet. Anhand des Wirkmodells bzw. der abschließenden Diskussion zu jedem Steckbrief lässt sich erkennen, welche Erkenntnisse bei Wegfall des jeweiligen Moduls ausfallen würden. Es ist uns kein wissenschaftlich belastbares Vorgehen bekannt, das den Erkenntnisgewinn bei unterschiedlicher Kombination von Einzelstudien vergleicht. Insofern lassen sich die Folgen des Verzichtes auf verschiedene Module lediglich „qualitativ“ beschreiben – eine „quantitative“ Einordnung der Priorität der einzelnen Studienmodule ist aus Sicht des Konsortiums nicht möglich. Es werden jedoch im Folgenden einige Hinweise gegeben, anhand derer der Auftraggeber eine informierte Entscheidung treffen kann, ob ein bestimmter Teil des Wirkmodells nicht untersucht werden soll und wenn ja, welcher.

4.1 Kriterien für die Auswahl der Studiendesigns

Bei der Auswahl von geeigneten Studiendesigns steht zunächst die exakte Fragestellung im Vordergrund: Welche Wirkungen sollen untersucht werden? Dabei lassen sich die Wirkungen nach verschiedenen Dimensionen des Wirkmodells unterteilen:

1. Zeitliche Dimension (Kurz- und/oder Mittel- und/oder Langzeiteffekte)
2. Bevölkerung (Allgemeinbevölkerung (Erwachsene und Kinder), vulnerablen Gruppen (chronisch Kranke, Kinder), hochexponierte Gruppen)
3. Endpunkt (Mortalität, Morbidität, subklinische Effekte)

Ad 1. Die zeitliche Dimension unterscheidet typischerweise zwischen Kurz-, Mittel- und Langzeitwirkungen. Kurzzeitwirkungen sind in der Regel Wirkungen, die innerhalb von Stunden bis Tagen gemessen werden können. Mittelfristige Wirkungen treten nach Wochen bis Monaten nach einer Belastung auf und als Langzeitwirkungen werden Wirkungen verstanden, die nach einem bis mehreren Jahren nach der Belastung auftreten. Häufig werden kurz- und mittelfristige Wirkungen zusammengefasst, weil die Studiendesigns vergleichbar sind und/oder beide zeitlichen Dimensionen mit demselben Studiendesign untersucht werden können. Eine Differenzierung der zeitlichen Dimension ist aus mehreren Gründen wichtig. Erstens unterscheiden sich die Wirkungen: Eine kurzfristige Exposition kann bei Menschen mit Vorerkrankungen zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes bis hin zum Todesfall führen. Beispiele sind akute Asthmaexazerbationen, die zu vermehrter Medikamenteneinnahme, Notfallbehandlungen und Krankenhausaufenthalten führen können oder thromboembolische Ereignisse, die zu Herzinfarkten und Schlaganfällen mit potenzieller Todesfolge führen können. Auf der anderen Seite können auch schon relativ niedrige chronische Belastungen, die über Jahre einwirken, die Entstehung von chronischen Erkrankungen beschleunigen oder auslösen. So ist z. B. bekannt, dass eine langfristige Exposition gegenüber Feinstäuben die Bildung von Arteriosklerose fördert, was wiederum die wichtigste Pathologie für die Entwicklung eines Herzinfarktes darstellt. Weitere Beispiele sind die Verursachung von Lungenkrebs, Asthma, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Diabetes mellitus und eine Vielzahl weiterer chronischer Erkrankungen.

Zweitens unterscheiden sich die Studiendesigns für die Erfassung von Kurz- und Langzeitwirkungen grundlegend voneinander, vor allem bezüglich der Expositionserhebung. Während man bei Kurzzeitwirkungen die zeitliche Variation innerhalb von Stunden oder Tagen betrachtet, wird bei Langzeitstudien meistens eine räumliche Variation der Exposition über einen langen Zeitraum betrachtet.

Drittens sind die Konsequenzen für mögliche Präventionsmaßnahmen unterschiedlich. So unterscheidet z. B. die Luftqualitätsregulierung auf Grund der oben beschriebenen gesundheitlichen Effekte Grenzwerte für maximale Kurzzeitkonzentrationen und für Langzeitkonzentrationen.

Ad 2. Bei der Bevölkerung wird grundsätzlich zwischen der Allgemeinbevölkerung, vulnerablen Gruppen (Personen mit Vorerkrankungen, Gruppen mit weiteren kontextuellen oder individuellen Belastungen) und hochexponierten Gruppen unterschieden. Wichtig ist eine Unterscheidung, weil die Gesetzgebung zum Ziel hat, sowohl die allgemeine Bevölkerung als auch besonders vulnerable Menschen zu schützen. Aus forschungstheoretischer Sicht eignen sich hochexponierte Teilnehmer:innen besonders gut, um Effekte zu erkennen, die bei niedriger Exposition nicht mit ausreichender Power erfasst werden können. Es ist deshalb notwendig, Effekte in unterschiedlichen Gruppen zu erfassen.

Ad 3. Endpunkte können auf der obersten Ebene unterschieden werden in Sterblichkeit (Mortalität), Krankheiten (Morbidität) und vorgelagerte biologische Endpunkte/Veränderungen. Typischerweise hat die Mortalität das größte Gewicht in der Regulierung und Gesetzgebung. Für eine Evaluation der kausalen Zusammenhänge, der biologischen Wirkungsweisen, der zeitlichen Zusammenhänge und der biologischen Plausibilität sind jedoch auch vorgelagerte und krankheitsbezogene Endpunkte relevant.

4.2 Vorschlag Gesamtkonzept

Die drei Dimensionen sowie die Verortung der verschiedenen Studiendesigns, welche in Kapitel 3 im Einzelnen vorgestellt werden, sind in Abbildung 9 dargestellt. Die Grafik zeigt, welche Aspekte des Wirkmodells durch die Studiendesigns abgedeckt werden. Zur besseren Veranschaulichung sind darüber hinaus am Ende jedes Modul-Steckbriefs die relevanten/abgedeckten Hauptelemente des Wirkmodells für jeden Steckbrief individuell farblich gekennzeichnet.

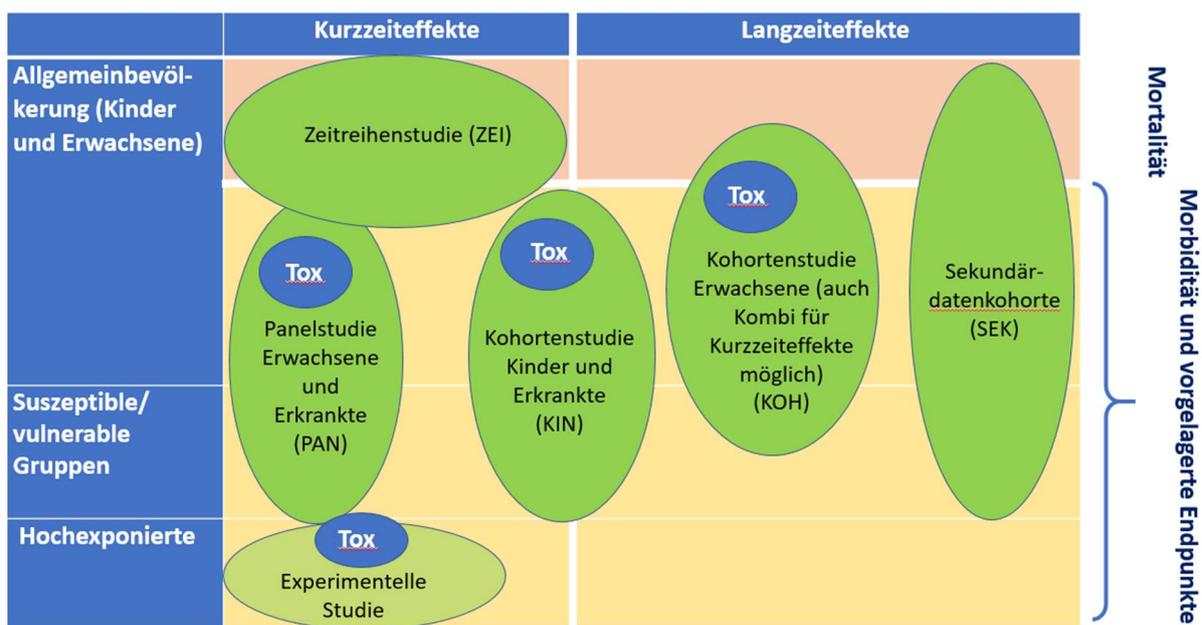


Abbildung 9. Verortung verschiedener Studiendesigns zur Wirkung von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP auf die Gesundheit (Eigene Darstellung).

Basierend auf dem Literaturreview zeigt sich, dass insbesondere die Gesundheitseffekte von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP in keiner Bevölkerungsgruppe und durch keines der beschriebenen Studiendesigns bislang ausreichend untersucht wurden. Bisher liegen Studien zur Belastung durch Flughäfen nur in Form von speziellen Interventionsstudien mit kurzfristigen Expositionen vor, in denen kleinere Gruppen (ca. 20 Personen) an mehr und weniger belasteten Orten gezielt exponiert und dabei bzw. anschließend untersucht wurden (Lammers et al. 2020; Habre et al. 2018). Insbesondere fehlen Studien, die die Allgemeinbevölkerung inklusive Kinder untersuchen.

Die unten beschriebenen Konzeptvorschläge decken mittels unterschiedlicher Studiendesigns alle Aspekte des Wirkmodells, mitunter verschiedene Bevölkerungsgruppen und zeitliche Dimensionen ab, und leisten damit einen wertvollen Beitrag zur Schließung dieser relevanten Wissenslücken. Das Gesamtkonzept deckt sowohl Gesamt-UFP sowie flughafenassoziierten UFP ab sowie Unterschiede im Expositionsniveau und der Expositionsdauer. Es werden dabei kurzfristige wie auch langfristige Auswirkungen untersucht. Zudem umfasst das Gesamtkonzept alle im Wirkmodell als relevant spezifizierten Gesundheitseffekte und Bevölkerungsgruppen.

Entsprechend der drei genannten Dimensionen können folgende Forschungsfragen formuliert werden, die sich ebenfalls in dem bereits entwickelten Wirkmodell widerspiegeln:

- 1) Wie hoch ist die **UFP-Exposition** (gesamt und quellenspezifisch) in der Region um den Flughafen Frankfurt?
- 2) Besteht ein unabhängiger Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP und anderen Luftschadstoffen in der Region um den Flughafen Frankfurt und der **kurzfristigen** Gesundheit der Allgemeinbevölkerung und in vulnerablen Gruppen (Beeinträchtigungen der Lunge, des Herz-Kreislaufsystems, des Stoffwechsels, des Nervensystems, allgemeines/subjektives Wohlbefinden, Psyche, Kognition, Riechvermögen, chronische Erkrankungen, Sterblichkeit)?
- 3) Besteht ein unabhängiger Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP und anderen Luftschadstoffen in der Region um den Flughafen Frankfurt und der **langfristigen** Gesundheit der Allgemeinbevölkerung und in vulnerablen Gruppen (Beeinträchtigungen der Lunge, des Herz-Kreislaufsystems, des Stoffwechsels, Demenz und Depression, Krebserkrankungen, allgemeines/subjektives Wohlbefinden, Kognition, Riechvermögen, chronische Erkrankungen, Krankenhauseinweisungen, Sterblichkeit)?
- 4) Führt eine Exposition gegenüber Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP zu Änderungen in verschiedenen **subklinischen Gesundheitsendpunkte**?
- 5) Wirken sich **verschiedene Partikelgrößen**, Oberfläche, chemische Inhaltsstoffe und Wasserlöslichkeit oder Flüchtigkeit unterschiedlich auf die Gesundheit aus?
- 6) Gibt es **vulnerable Individuen/ Gruppen**, die eine stärkere Veränderung der Gesundheit aufweisen?

Für eine umfassende Untersuchung von Gesundheitseffekten im Zusammenhang mit Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP sollten möglichst viele Bereiche der oben dargestellten Matrix abgedeckt werden. Dies wird typischerweise durch eine Kombination verschiedener Studiendesigns zu einer integrierten Studie erreicht (z. B. Forschungsprogramm des Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Niederlande, zu Gesundheitseffekten von UFP in der Umgebung von Schiphol Flughafen <https://www.rivm.nl/publicaties/effects-of-long-term-exposure-to-ultrafine-particles-from-aviation-around-schiphol>). Hierdurch können die einzelnen Hypothesen des Wirkmodells so umfassend wie möglich überprüft werden.

Geeignete Kombinationen zur Beantwortung der oben genannten Forschungsfragen sind die zeitgleiche Durchführung der Zeitreihenstudie (ZEI), Sekundärdaten-Kohortenstudie (SEK), Kohortenstudie für Kinder (KIN), Kohortenstudie Frankfurt (KOH) und der Panelstudie für Erwachsene (PAN) und die Toxikologische Studie (TOX) (Gesamtkonzept, Abbildung 10). Bei diesem Konzept werden alle oben genannten Forschungsfragen 1-6 beantwortet. In dem hier vorgestellten Gesamtkonzept werden kurzfristige Wirkungen durch die Zeitreihenstudie, die Panelstudie (mit und

ohne experimentellen add-on) und die Kinderstudie abgedeckt (Abbildung 9). Langfristige Wirkungen werden durch die Kinderstudie, die Kohortenstudie und die Sekundärdatenkohorte erfasst. Die Effekte auf die Mortalität werden insbesondere durch die Zeitreihenstudie (kurzfristig) und die Sekundärdatenkohorte (langfristig) erfasst. Morbidität und subklinische Endpunkte lassen sich vor allem in der Kohortenstudie und der Kinderstudie erfassen. Für die Erfassung der biologischen Wirkungspfade eignen sich insbesondere die Panelstudie und die toxikologische Studie. Jede Studie deckt hierdurch einen ganz spezifischen Bereich in der Matrix (Abbildung 9) und im Wirkmodell (Abbildung 1) ab. Hierdurch kann der gesamte Wirkungspfad in Abbildung 1 nachgezeichnet werden. Bei Wegfall einer der im Gesamtkonzept vorgeschlagenen Studien würde mindestens ein Bereich nicht hinreichend abgedeckt.

Durch Triangulation (ein zentrales Element der Evidenzsynthese, die aus der Kombination von unterschiedlichen Studiendesigns zur gleichen übergeordneten Forschungsfrage besteht) können darüber hinaus starke Schlussfolgerungen gezogen werden. Können z. B. durch toxikologische Studien unter Realbedingungen entzündliche Effekte auf Lungenzellen dargestellt werden, Entzündungswerte in der Lunge und im Blut bei Kindern und Erwachsenen unter Belastung erhöht sind (PAN, KIN), die Lungenfunktion sowohl kurzfristig als auch langfristig unter Belastung eingeschränkt ist (PAN, KIN, KOH) und schließlich ein erhöhtes Vorkommen an Asthmaerkrankungen, COPD und Sterblichkeit durch Atemwegserkrankungen (ZEI, SEK) zu verzeichnen ist, wird hierdurch ein in sich konsistentes Bild gezeichnet, welches ein größeres Vertrauen in die Ergebnisse und stärkere Schlussfolgerungen erlaubt als dies durch Einzelstudien möglich wäre. Ähnliche Wirkungsketten lassen sich durch das hier vorgestellte Gesamtkonzept für die Effekte auf das Herz-Kreislaufsystem, den Metabolismus und die mentale Gesundheit abbilden.

Die einzelnen Phasen eines solchen Programms sind in Abbildung 10 dargestellt und beinhalten die Studienvorbereitung, die Rekrutierung der Teilnehmer:innen, die Expositions- und Gesundheitsdatenerfassung, sowie Analyse der Ergebnisse und Berichterstattung.



Abbildung 10. Gesamtkonzept für ein Studienprogramm zur Untersuchung von kurz- und langfristigen Effekten von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP auf die menschliche Gesundheit.

Zur Vorbereitung gehören die Elemente der Rekrutierung und Schulung von Studienpersonal, der Aufbau eines oder mehrerer Untersuchungszentren, sowie die Erstellung des Datenschutzkonzepts und von Ethikanträgen. Ein Ethikvotum muss nicht für alle Studienmodule eingeholt werden; so ist für die Zeitreihenanalyse wegen der aggregierten Daten auf Basis amtlicher Statistiken kein Ethikantrag notwendig.

Bei der Teilnehmer:innenrekrutierung werden verschiedene, zielgruppenspezifische Zugangswege gewählt, die von einer intensiven Öffentlichkeitsarbeit begleitet werden sollte. Für die Sekundärdatenkohorte und die Zeitreihenanalyse sind lediglich Vereinbarungen mit den Datenhaltern zu treffen; eine individuelle Teilnehmer:innenrekrutierung findet hier nicht statt.

Die Expositionserfassung weist als gemeinsames Element die Nutzung des bestehenden Messprogramms des HLNUG auf. Darüber hinaus wird studienspezifisch die Modellierung aus der Belastungsstudie genutzt (Jahr 2023). Für einige Studientypen ist eine zeitgleiche Messung bzw. Modellierung der Exposition und der Gesundheitsendpunkte ist allerdings unerlässlich. Insofern sind die umfangreichen Messungen im Rahmen der Belastungsstudie VOR Entscheidung und Durchführung der epidemiologischen Studien nur begrenzt nutzbar.

Die Erhebung der Gesundheitsdaten erfolgt bei PAN, KIN und KOH während des Studienzeitraums durch eigenes speziell geschultes Studienpersonal. Für SEK und ZEI wurden und werden die Endpunkte von anderen Institutionen erhoben und müssen lediglich für die Studie beantragt und aufbereitet werden.

Abbildung 11 zeigt die unterschiedlichen Studienpopulationen, die in dem Gesamtkonzept untersucht werden. Besonders zu beachten ist, dass je nach Studientyp unterschiedlich große Studienpopulationen benötigt werden. Für die Zeitreihenstudie werden die Daten der amtlichen Todesursachenstatistik genutzt. Bei der geplanten Studienregion mit einer Einwohnerzahl von ca. 1.765.000 wird erwartet, dass über einen Zeitraum vom 4 Jahren ca. 60.000 Todesfälle auftreten, die in die Analyse einbezogen werden können. Die Sekundärdatenkohorte werden Daten von mehr als 1 Millionen Krankenversicherter analysiert. Für die Kinderkohorte werden nach Fallzahlkalkulation 700 Schulkinder benötigt, die an den Frankfurter Grundschulen rekrutiert werden. Für die Erwachsenenkohorte ist eine Rekrutierung von ca. 4.000 Probanden aus dem Einwohnermelderegister geplant. Die Panelstudie bei Erwachsenen kann Teilnehmer:innen aus der Kohorte rekrutieren sowie über niedergelassene Ärzte, um vorerkrankte und vulnerable Gruppen einzuschließen.

Die Analyse der Ergebnisse und Berichterstattung erfolgt nach einem vorher festgelegten Analyseplan und verteilt sich zeitlich auf unterschiedliche Phasen (Abbildung 12).

Vorschlag Gesamtkonzept: Studienpopulation



Abbildung 11. Studienpopulationen in einem Studienprogramm zur Untersuchung von kurz- und langfristigen Effekten von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP auf die menschliche Gesundheit.

Abbildung 12 stellt die zeitliche Planung des Gesamtkonzepts dar. Für die einzelnen Studienmodule sind jeweils die Zeitplanung ab Bewilligung der Studie beschrieben. Die Zeitpunkte der einzelnen Untersuchungen sind jeweils mit einem Kreuz markiert. Die Phase der Feldarbeit ist mit gelb markiert, wobei optionale Elemente der Panelstudie in hellbraun und die Zweituntersuchung der Kohortenstudie für Erwachsene in grün markiert sind. Die Feldphasen der Sekundärdatenbasierte-Kohorte und der Zeitreihenstudie sind in hellgelb gekennzeichnet, da diese Studien keine eigentliche Feldarbeit haben, sondern bereits erhobene Datensätze gesammelt und verarbeitet werden. Die Analysephasen sind jeweils in blau gekennzeichnet. Mit ersten Ergebnissen aus der Zeitreihenstudie und der Sekundärdatenbasierte-Kohorte ist am Ende des 3. Jahres zu rechnen. Je nach Startpunkt von Subgruppen der Panelstudie kann auch hier bereits frühzeitig eine erste Analyse erfolgen. Die toxikologischen Untersuchungen werden jeweils in die epidemiologischen Studien eingebettet und daher hier nicht separat aufgeführt.

Vorschlag Gesamtkonzept: Zeitplan

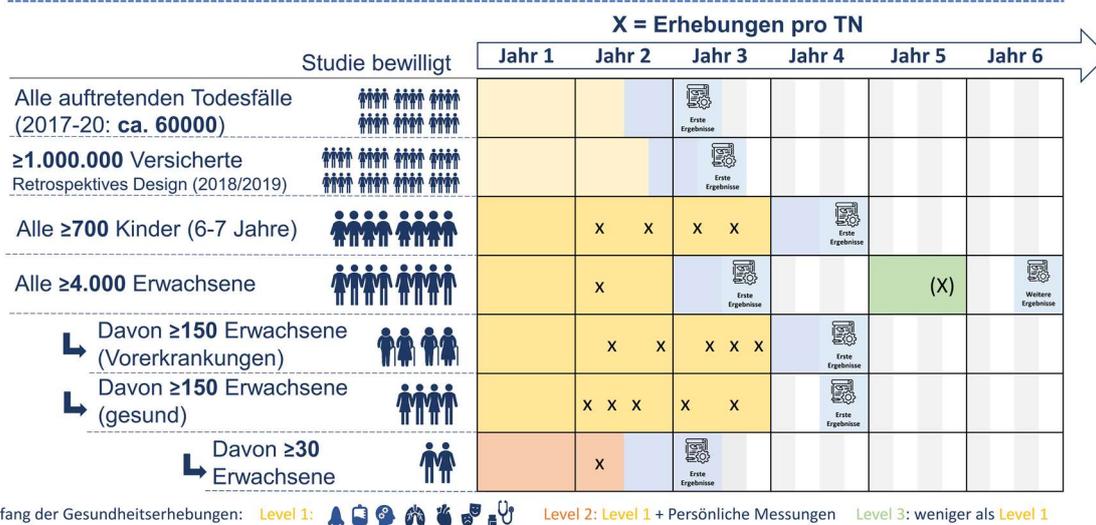


Abbildung 12. Zeitplan für ein Studienprogramm zur Untersuchung von kurz- und langfristigen Effekten von Gesamt-UFP und flughafenassoziierten UFP auf die menschliche Gesundheit.

Synergien zwischen den Modulen

Durch die Kombination verschiedener Studienmodule ergibt sich eine Vielzahl von Synergien. Zum einen inhaltliche Synergien, die den Erkenntnisgewinn erhöhen, zum anderen organisatorische Synergien, die zu Einsparungen bei den Kosten führen (Tabelle 25). Inhaltliche Synergien bestehen darin, dass durch eine Kombination aller Studienmodule (PAN, SEK, KIN, KOH, ZEI, TOX) sowohl Kurz- wie auch Langzeiteffekte, Mortalität, Morbidität und physiologische Pfade untersucht werden können. Die Ergebnisse der toxikologischen Studie können eine Wissensgrundlage über potenzielle Wirkmechanismen liefern, die die gefundenen Assoziationen zu erklären versuchen. Darüber hinaus werden, je nach Studienmodul, entweder die Allgemeinbevölkerung (PAN, KIN, SEK, KOH, ZEI) oder vulnerable Gruppen (Kinder (KIN), Vorerkrankte) einbezogen. Organisatorische Synergien bestehen darin, dass insbesondere die Studienmodule PAN, KIN und KOH durch eine gemeinsame Studienplanung und -vorbereitung profitieren können. Hierzu gehören der gemeinsame Aufbau und die Nutzung eines Studienzentrums, was zu Einsparungen bei Miete und Ausstattung, der gemeinsamen Beschaffung und Nutzung von Untersuchungsgeräten sowie bei der Rekrutierung und Schulung des Studienpersonals führen würde. Ebenso vereinfacht sich die Erstellung von Studien- und Erhebungsdokumenten/ des Datenschutzkonzepts durch die Zusammenarbeit. Weiterhin ergeben sich Vorteile für die Rekrutierung von Teilnehmer:innen, da aus der Kohortenstudie Teilnehmer:innen für die Panelstudie rekrutiert werden können. Kontextuelle Daten, wie regionsbasierte sozioökonomische Variablen, können gemeinsam mit anderen Modulen erhoben, aufbereitet und verwendet werden. Zusätzlich erhobene bzw. modellierte Schadstoffdaten können für alle Studien gleichermaßen genutzt werden und in die Analyse einfließen.

4.3 Vorschlag Konzept 1 und Konzept 2

Weitere Möglichkeiten sind eine Kombination der Sekundärdatenbasierte-Kohortenstudie (SEK), der Panelstudie bei Erwachsenen (PAN) und der Kohortenstudie bei Kindern (KIN) (**Konzept 1**) sowie eine Kombination aus Panelstudie bei Erwachsenen (PAN), der Kohortenstudie bei Kindern (KIN) und der Kohortenstudie Frankfurt (KOH) (**Konzept 2**).

Für **Konzept 1 (SEK, PAN, KIN)** können durch den Wegfall der Zeitreihenstudie keine Kurzzeiteffekte auf die Mortalität untersucht werden. Ebenfalls entfällt die Untersuchung von langfristigen Effekten auf subklinische Veränderungen bei Erwachsenen (KOH). Hierdurch geht die Möglichkeit verloren, von

langfristigen subklinischen Veränderungen auf Krankheitsinzidenzen (SEK) und schließlich auf Todesursachen zu schließen. Die kausale Aussagekraft eines solchen Programms wäre daher erheblich eingeschränkt. Die Berücksichtigung von Störfaktoren und Kovariaten in Langzeitstudien bei Erwachsenen ist nur mit Hilfe der KOH möglich, sodass im Konzept 1 potenzielle Verzerrungen z. B. des Lebensstils nicht berücksichtigt werden können. Darüber hinaus wird keine Kohorte der Allgemeinbevölkerung im Erwachsenenalter aufgebaut, die für weitere Forschungsfragen genutzt werden kann. Mit der KOH lassen sich flexibel Gesundheitsendpunkte von Indikatoren/subklinischen Parametern, über Symptome, allgemeines Wohlbefinden, chronischen Erkrankungen bis hin zu Abfragen zu Krankenhauseinweisungen und zur Mortalität untersuchen. Die Limitierungen der eingeschränkten statistischen Power und der hohen Kosten lassen sich mit einer ausreichend großen Stichprobengröße sowie organisatorischen Synergien mit der PAN und KIN adressieren (siehe Kapitel 4.2).

Bei **Konzept 2 (PAN, KIN, KOH)** können ebenfalls durch Wegfall der Zeitreihenstudie keine Kurzzeiteffekte auf die Mortalität untersucht werden. Darüber hinaus würde der Wegfall der Sekundärdatenbasierten-Kohorte die Liste der Erkrankungen deutlich reduzieren, da das Neuauftreten wichtiger Erkrankungen (unter anderem von Herz-Kreislauf-erkrankungen, Krebserkrankungen, Schlaganfällen, Demenz, Diabetes mellitus) nicht mit ausreichender Power untersucht werden könnte. In Konzept 2 entfällt die Möglichkeit, differenzierte Endpunkte (z.B. Alzheimer-Demenz getrennt von vaskulärer Demenz, ischämischer Schlaganfall getrennt von hämorrhagischem Schlaganfall) zu untersuchen; diese differenzierte Analyse setzt sehr hohe Fallzahlen voraus, die nur in der SEK (mit >1 Million Proband:innen) zu erreichen sind. Schließlich sind in Konzept 2 nur Studien eingeschlossen, die typischerweise selektierte Studienpopulationen untersuchen. Die Möglichkeit eine weitgehende Vollerhebung von Endpunkten in der Studienregion im Rahmen der SEK und der ZEI zu erzielen, sind hierdurch eingeschränkt, was die Belastbarkeit und Generalisierbarkeit der erzielten Gesamtergebnisse beeinträchtigen kann.

Das Fehlen der Zeitreihenstudie (ZEI) in beiden Konzepten 1 & 2 schränkt eine zusätzliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus anderen Modulen mit den Ergebnissen auf Basis der Routinedaten ein. Darüber hinaus berücksichtigt keines der anderen Module explizit das Mortalitätsgeschehen der Gesamtbevölkerung mit ausreichender statistischer Aussagekraft. Zeitreihenstudien tragen nach wie vor zum Erkenntnisgewinn in Bezug auf die Kausalität sowie zur Berechnung der Krankheitslast bei und stehen daher im öffentlichen Diskurs im Zusammenhang mit der Regulierung von Luftschadstoffen. Ein Wegfall der ZEI würde damit Einschnitte in die Public Health Relevanz bedeuten.

Die toxikologische Studie (TOX) kann relativ einfach in die anderen Studien integriert werden und parallel zu jedem Konzept durchgeführt werden. Die Vorteile einer Kombination mit der toxikologischen Studie liegen bei der Identifizierung und Verifizierung von zugrundeliegenden biologischen Mechanismen, die zu den beobachtbaren Gesundheitseffekten in den anderen Studien führen. Durch die toxikologischen Untersuchungen können die Effekte unterschiedlicher Schadstoffe klar getrennt werden. Bei gleichzeitiger Durchführung von toxikologischen Experimenten und epidemiologischen Studien wird eine sehr hohe externe Validität bei der Betrachtung gleicher Expositionen und analoger Endpunkte erzielt. Zudem umfasst der Prozess der Risikobewertung für die menschliche Gesundheit in der Regel die Auswertung von Ergebnissen sowohl aus epidemiologischen als auch aus toxikologischen Studien.

4.4 Kostenkalkulation

Die anfallenden Gesamtkosten für die Durchführung einzelner Studienmodule sowie für die gemeinsame Durchführung mehrerer Studienmodule (Gesamtkonzept, Konzept 1 und Konzept 2) sind in Tabelle 25 aufgezeigt. Die Kosten für ein Studienzentrum sind derzeit noch nicht abzuschätzen und wurden damit in dieser Kalkulation nicht berücksichtigt. Die Kosten bei Durchführung einzelner Studienmodule unterscheiden sich von den Kosten bei Durchführung mehrerer Studienmodule im Rahmen des Gesamtkonzeptes, des Konzeptes 1 und des Konzeptes 2. Die bei der Durchführung des Gesamtkonzeptes, des Konzept 1 oder des Konzept 2 resultierende Kostenersparnis bei einzelnen

Studienmodule liegt an der gemeinsamen Studienplanung und –vorbereitung. Darunter fallen der gemeinsame Aufbau und die Nutzung des Studienzentrums (hier noch nicht in die Kalkulation integriert), die gemeinsame Beschaffung und Nutzung von Untersuchungsgeräten sowie die Rekrutierung, Schulung und Nutzung des Studienpersonals. Weitere Einsparungen entstehen durch die gemeinsame Erstellung von Studien- und Erhebungsdokumenten sowie des Ethikantrages und des Datenschutzkonzeptes. Einsparungen ergeben sich darüber hinaus bei der Expositionserfassung, da einerseits zeitgleich durchgeführte Messungen gemeinsam genutzt werden können (Einsparungen vor allem für die Panelstudie und die Kinderkohortenstudie) und für die gemeinsame Nutzung von Luftschadstoffmodellen (Einsparungen vor allem bei der Kinderkohortenstudie und der Kohorte bei Erwachsenen). Bei zeitgleicher Durchführung der Kohortenstudie für Erwachsene und der Panelstudie kann die Panelstudie wenigstens teilweise auf Teilnehmer:innen der Kohortenstudie zurückgreifen. Kleinräumige kontextuelle Daten, wie sozioökonomische Variablen, Lärmexposition, Grünflächen, etc. können gemeinsam gesammelt, verarbeitet und angewendet werden.

Für die Zeitreihenstudie, die sekundärdatenbasierte Kohortenstudie und die toxikologischen Studienmodule ergeben sich durch eine Durchführung im Gesamtkonzept, Konzept 1 oder Konzept 2 aufgrund fehlender zeitlicher oder methodischer Überlappungen mit den anderen Studienmodulen keine substantiellen Einsparungen.

Tabelle 26. Übersicht über die anfallenden Kosten bei Durchführung einzelner Studienmodule sowie in verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten mit und ohne Add-ons (Gesamtkonzept, Konzept 1 und Konzept 2).

Modul		Einzelmodule	Gesamtkonzept	Konzept 1	Konzept 2
		T€	T€	T€	T€
Zeitreihenstudie ZEI Datenerweiterung am FDZ	Gesundheit	354	354	na	na
	Add-on	90	90	na	na
	Gesamt inkl. Add-on	444	444	na	na
Sekundärdatenbasierte Kohortenstudie SEK	Gesundheit	500	500	500	na
Kohortenstudie bei Kindern KIN Untersuchung Asthma- Kinder	Gesundheit	1.630	1.420	1.520	1.420
	Add-on	100	100	100	100
	Gesamt inkl. Add-on	1.730	1.520	1.620	1.520
Kohortenstudie bei Erwachsenen (nur Basisuntersuchung) KOH Folgeuntersuchung	Gesundheit	2.500	2.300	na	2.300
	Add-on	890	890	na	890
	Gesamt inkl. Add-on	3.390	3.190	na	3.190
Panelstudie bei Erwachsenen PAN „Spaziergang“ Flughafengelände	Gesundheit	1.700	1.500	1.600	1.500
	Add-on	30	30	30	30
	Gesamt inkl. Add-on	1.730	1.530	1.630	1.530
Toxikologische Studie (pro Modul) TOX*	Gesundheit	130	130	130	130
	Add-on	250	250	250	250
	Gesamt inkl. Add-on	380	380	380	380

Toxizitätsprüfung von auf Filtern gesammelten Partikeln					
Studienzentrum**	Miete und Betriebskosten für 4 Jahre, Leitung	260	260	120	260
Gesamtkosten pro Konzeptvorschlag		7.074	7.740	3.870	5.610
Gesamtkosten inkl. Add-on pro Konzeptvorschlag		8.434	7.324	4.250	6.880

* Die angegebenen Kosten beziehen sich auf eine toxikologische Messkampagne, die zu den Studienmodulen ergänzt werden kann.

** Kosten für ein Studienzentrum sind geschätzt für einen Mietpreis von 17 € pro m² und eine Fläche von 150 m² plus Betriebskosten und Einrichtung. Laufzeit Studienzentrum 4 Jahre (bei Konzept 1 beträgt die Laufzeit 3 Jahre, da die Zweiterhebung bei KOH entfällt)

5 Wissenschaftliche Studienleitung

Das Kapitel 5 *Wissenschaftliche Studienleitung* entspricht dem **Arbeitspaket 6** (Vorschläge für eine Wissenschaftliche Studienleitung und Ergebnissynthese) aus dem Angebot.

5.1 Weiterentwicklung, Überprüfung und Validierung des Wirkmodells

Im Rahmen des Projektes erfolgt eine regelmäßige Recherche und Überprüfung der internationalen Literatur analog der Suchkriterien für die Literaturrecherche in Arbeitspaket 1. Hierfür werden bei PubMed sogenannte Dauerabfragen eingerichtet, die automatisch neue Publikationen zum Thema UFP und Gesundheit übermitteln. Die Erkenntnisse aus diesen Publikationen werden in regelmäßigen Treffen im Konsortium bzw. mit den Auftragnehmern der Belastungsstudie diskutiert und fließen in die Validierung und Weiterentwicklung des Wirkmodells (Abb. 1) ein. Ein Wissenstransfer zwischen den Verantwortlichen der einzelnen Studie erfolgt in stetiger Absprache untereinander und während regelmäßiger Treffen des Konsortiums. Dies betrifft auch den Austausch mit neuen und relevanten Erkenntnissen aus der UFP-Belastungsstudie.

5.2 Systematische Auswertung und Synthese der Ergebnisse

Die untersuchten Expositions-Outcome-Beziehungen werden systematisch in das vorliegende Wirkmodell eingefügt (Kurz- oder Langzeitwirkungen, vorgelagerte Endpunkte und krankheitsspezifische Endpunkte, Organspezifität). Alle Expositions-Outcome-Analysen werden, soweit möglich, systematisch nachfolgenden Kriterien präsentiert: Gesamt-PNC, Gesamt-UFP, größenspezifische PNC, quellenspezifische PNC, Konzentration von Staubinhaltsstoffen. Weiterhin werden so weit wie möglich bei allen untersuchten Expositions-Outcome Beziehungen auch Co-Expositionen systematisch und stufenweise mit in die Analyse einbezogen. Alle untersuchten Expositions-Outcome-Beziehungen werden systematisch auf das Vorliegen von Störfaktoren (Confoundern) überprüft.

Hierzu werden harmonisierte Modelle entwickelt, die auf die Analysen angewendet werden.

5.3 Systematische Einordnung der wissenschaftlichen Erkenntnisse

Die einzelnen Studienergebnisse werden in einer qualitativen Gesamtanalyse zusammengeführt und die Ergebnisse der UFP-Wirkungsstudie werden mit anderen aktuellen Studien verglichen. Die Vorteile

einer Gesamtanalyse im Vergleich zu der Analyse von einzelnen Studienergebnissen besteht darin, dass Ergebnisse über unterschiedliche Studien, Populationen und analoger Endpunkte hinweg verglichen werden können. Zudem können biologische Mechanismen, z.B. von Zellexperimenten, subklinischen Symptomen, Erkrankungen bis hin zum Tod nachvollzogen werden. Insbesondere werden die folgenden Studieneigenschaften und Analyseergebnisse in diesen Vergleich einbezogen: Charakteristik der Population und Stichprobengröße, Expositionsvariabilität, Power der Studie, Qualität der Erfassung der Expositionen, Höhe der Expositionen, die Nutzung von Mehrschadstoff -- Modellen, bzw. Multi-exposure Modellen, Berücksichtigung von Confounding und anderen Störfaktoren.

Die Beurteilung der Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse aller UFP-Wirkungsmodule erfolgt systematisch in Anlehnung an etablierte Verfahren. Hierzu können Elemente des GRADE-Verfahrens (Guyatt et al. 2011) eingesetzt werden. GRADE ist eine Methode, um die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aus allen (systematisch recherchierten) Studien zu einer spezifischen Fragestellung im Rahmen eines systematischen Reviews zu beurteilen. Für die Beantwortung ätiologisch ausgerichteter Fragestellungen wird mit dem *Navigation Guide Systematic Review Methodology* eine modifizierte GRADE-Version empfohlen (Woodruff und Sutton 2014), die im umwelt- und arbeitsepidemiologischen Bereich Anwendung findet (Hulshof et al. 2019; Hulshof et al. 2021; Johnson et al. 2014; Romero Starke et al. 2020b; Seidler et al. 2022).

Auch wenn es sich bei der systematischen Auswertung der Erkenntnisse aus allen Wirkstudienmodulen in der Zusammenstellung mit den Erkenntnissen aus der internationalen Literatur nicht um ein systematisches Review handelt, erscheint ein Einbezug der folgenden Elemente des GRADE-Verfahrens sinnvoll:

- „Risiko für Verzerrungen“, getrennt beurteilt für jeden Gesundheitsendpunkt unter Berücksichtigung standardisierter Instrumente der „Risk of Bias“-Bewertung
- Konsistenz der Ergebnisse
- Vorliegen einer Expositions-Risiko-Beziehung (gleichbedeutend: Dosis-Wirkungs-Beziehung).

Die systematische Auswertung erfolgt standardisiert in enger Abstimmung innerhalb des Konsortiums auf der Grundlage von Expert:innenwissen. Weiterhin ist eine systematische Erweiterung um Daten und Ergebnisse aus anderen Studien (z.B. der BEAR-Studie) möglich.

5.4 Zusammenfassenden Darstellung der UFP-Wirkungsstudie

Die Ergebnisse der UFP-Wirkungsstudie werden unter Anpassung des Wirkmodells in einem Bericht an die Auftraggeber:innen verschriftlicht. Daneben werden die wesentlichen Ergebnisse in einer Zusammenfassung in einfacher Sprache der Allgemeinbevölkerung in der Region Frankfurt bereitgestellt. Die Teilnehmer:innen werden ebenfalls mit Hilfe eines zielgruppenorientierten Kurzberichts über die Ergebnisse der UFP-Wirkungsstudie informiert.

Weiterhin sollen Ergebnisse in wissenschaftlichen Fachzeitschriften zeitnah publiziert werden, um die gewonnenen Erkenntnisse einer großen nationalen und internationalen Leserschaft zugänglich zu machen. Die Publikation der Ergebnisse erfolgt unabhängig davon, welche Studienergebnisse gefunden wurden.

5.5 Ableitung von Empfehlungen und Zusammenfassung der Empfehlungen

Für die Ableitung möglicher Empfehlungen werden internationale Expertenworkshops durchgeführt. Auf dessen Grundlage erfolgt die Erstellung eines englischsprachigen Konsensus-Dokuments zum Thema „UFP im Umkreis von Flughäfen und Gesundheit“, für internationale Interessensgruppen inklusive Empfehlungen für die Messung und für die evtl. Ableitung von Richtwerten.

Das Ziel der UFP-Wirkungsstudie ist eine umfassende Stellungnahme, welche die Erkenntnisse aus allen Studienmodulen zusammenfasst und daraus gemeinsame Schlüsse und Empfehlungen ableitet. Grundsätzlich beantworten die einzelnen Studiendesigns unterschiedliche relevante Fragestellungen mit verschiedenen Stärken und Limitationen. Um auf Grundlage dessen Empfehlungen abzuleiten, besteht generell die Herausforderung die Ergebnisse zusammenzufassen, ohne die Ergebnisse einzelner Studiendesigns hinsichtlich ihrer Aussagekraft zu verallgemeinern oder zu verfälschen. Wie die Prozesse zur Ableitung einer zusammenfassenden Empfehlung koordiniert werden, ist im Folgenden beschrieben.

Die einzelnen Studienmodule werden, je nach Umfang der zu leistenden Vorarbeit sowie der Untersuchungen und Auswertungen, zu unterschiedlichen Zeitpunkten erste Ergebnisse liefern. Es ist jedoch das Ziel dieser Studie, bei Studienabschluss eine gemeinsame Schlussfolgerung aus allen Studienmodulen zu ziehen. Hierfür müssen die Einzelergebnisse aus den Modulen zusammengefasst, gewichtet und gemeinsam bewertet werden.

Hierzu ist es notwendig, dass die erfassten Parameter in den unterschiedlichen Modulen aufeinander abgestimmt sind. Werden Gesundheitsparameter in der Studie neu gemessen (KIN, KOH, PAN), müssen diese über alle Module mit analogen Methoden und harmonisierten Vorgehensweisen erfasst werden, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Einzelmodulen gewährleisten zu können. Darüber hinaus sollten diese Parameter auf dem physiologischen Pfad liegen, der nach aktuellem Erkenntnisstand zu den Gesundheitsendpunkten führt, die auch in den Modulen mit bereits vorliegenden Daten zu Erkrankungen/Todesfällen untersucht werden (SEK, ZEI).

Um das zu erreichen ist eine genaue Abstimmung zwischen den Modulen notwendig, die bereits mit der Planung der Gesamtstudie beginnt. Weitere Details hierzu können Punkt 5.7 Koordination und Zeitmanagement der Gesamtstudie entnommen werden.

Um eine gemeinsame Schlussfolgerung aus verschiedenen Daten zu ziehen, ist es wichtig, diese effizient zu analysieren und Zusammenhänge zu identifizieren. Dazu werden verschiedene statistische Analysemethoden verwendet, welche für die Auswertung der spezifischen Fragestellung und der Studienpopulation geeignet sind. Durch den Vergleich und die Kombination von Ergebnissen verschiedener Datenquellen können Muster und Trends identifiziert werden, die es ermöglichen, fundierte Schlussfolgerungen zu ziehen und mögliche Ursache-Wirkungs-Beziehungen aufzuzeigen. Des Weiteren können die Ergebnisse der verschiedenen Studienmodule hinsichtlich ihrer Konsistenz verglichen und übergeordnet synthetisiert werden.

Für die Bewertung der Ergebnisse und der gezogenen Schlussfolgerungen sollten neben dem aktuellen Stand der Forschung (siehe Kapitel 1.1) auch Kriterien zur Kausalität in epidemiologischen Studien berücksichtigt werden. Kausalitätskriterien spielen eine entscheidende Rolle in epidemiologischen Studien, um einen Zusammenhang zwischen einer bestimmten Exposition und einem Gesundheitszustand herzustellen. Diese Kriterien umfassen die zeitliche Abfolge von Exposition und Gesundheitsoutcome, die Form der Dosis-Wirkungs-Beziehung, die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Studiendesigns und Studienpopulationen hinweg, die biologische Plausibilität und die Identifikation und Ausschussmöglichkeit von Verzerrungsfaktoren. Die zeitliche Abfolge weist darauf hin, dass die Exposition vor dem Auftreten des Gesundheitszustands aufgetreten sein muss. Die Form der Dosis-Wirkungs-Beziehung zeigt, ob mit zunehmender Exposition das Risiko für den Gesundheitszustand steigt. Konsistente Ergebnisse in verschiedenen Studien und Studienpopulationen und biologische Plausibilität stärken die Kausalitätshypothese. Zudem müssen potenzielle Verzerrungsfaktoren wie zufällige Fehler, systematische Fehler (Bias) und Confounding, die Verzerrung eines Zusammenhangs zwischen Exposition und Gesundheitsendpunkt durch eine Störgröße, ausgeschlossen oder minimiert werden, um eine korrekte Interpretation vornehmen zu können.

Die Studienleitung koordiniert zusammen mit dem Lenkungsausschuss, bestehend aus den Modulleitungen, unter Einbeziehung der Auftraggeber:innen und Vertreter:innen der Belastungsstudie die Erstellung der Empfehlungen. In monatlichen Modultreffen sowie regelmäßigen Koordinierungstreffen mit der Studienleitung werden zunächst die Arbeiten, später die Ergebnisse

sowie die Empfehlung für das entsprechende Modul mit allen Modulleitungen abgestimmt. Der Bericht für die Auftraggeber:innen sollte ca. sechs Monate nach Abschluss der Auswertungen des letzten Moduls, also ca. ein Jahr nach Abschluss der letzten Gesundheitserhebungen übergeben werden.

5.6 Wissenschaftliche Qualifikationsarbeiten und Veröffentlichungen

Das übergeordnete Ziel der UFP-Wirkungsstudie ist eine abschließende Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Module und eine gemeinsame Bewertung, aus der Empfehlungen für die Bevölkerung in der Region Frankfurt abgeleitet werden können. Die Ergebnisse und Empfehlungen sollen in einem an die Allgemeinbevölkerung adressierten Bericht zusammengefasst werden.

Darüber hinaus besteht wissenschaftliches Interesse daran, die Ergebnisse einzelner Module zeitnah zu veröffentlichen (siehe Abschnitt 3.4). Vor Beginn der Studie sollte dazu eine erste Liste mit wissenschaftlichen Qualifikationsarbeiten, wie Masterarbeiten und Doktorarbeiten, sowie Publikationen in entsprechenden wissenschaftlichen Zeitschriften diskutiert und festgeschrieben werden. Über diese erste Publikationsliste hinausgehende Publikationen werden über den Lenkungsausschuss beantragt, dokumentiert und ggf. genehmigt.

Da es sich bei der Studie um ein gemeinschaftliches Projekt verschiedener Institutionen handelt, sollte bereits zu Beginn der Studie eine gemeinsame Publikationsstrategie entwickelt werden, die festschreibt, wie sich die Autorenschaft in den Publikationen niederschlägt. Berücksichtigt werden sollte hierbei folgendes:

- Erst- und Letztautor:innenschaften (sowie geteilte Autor:innenschaften)
- Anzahl der Koautor:innen aus anderen Modulen pro Institution
- Berücksichtigung der Wissenschaftler:innen, die Expositionsdaten zur Verfügung gestellt haben
- Fristen, z. B. bei der Kommentierung von Manuskripten

Zusätzlich zu den wissenschaftlichen Publikationen/Qualifikationsarbeiten und Berichten an Auftraggeber:innen und Expert:innen, ist ein umfassendes Kommunikationskonzept zu erstellen. Dieses Konzept soll unterstützend zum einen für die Ergebnisberichterstattung als auch für die Felderschließung, Akzeptanz und Beteiligung an der Studie/den Teilmodulen in der Allgemeinbevölkerung in der Region eingesetzt werden. Dabei können unterschiedliche Kommunikationswege und Kanäle in Betracht gezogen werden (z. B. Studien-Homepage, Informationstage mit Anwesenheit der Presse sowie Infobroschüren für Teilnehmende/Bevölkerung). Im Kommunikationskonzept wird ebenfalls festgelegt, wann und in welcher Form Studienergebnisse an die Öffentlichkeit kommuniziert werden.

5.7 Koordination und Zeitmanagement der Gesamtstudie

Die Koordination und das Management einer Studie sind entscheidend, um den reibungslosen zeitlichen Ablauf und den Erfolg der Forschungsarbeit zu gewährleisten. Dies beinhaltet die Planung und Organisation aller Aktivitäten, einschließlich der Erstellung eines Ethikantrags, der Festlegung von Zielen, der Erstellung eines Zeitplans, der Vorbereitungen im Studienzentrum, der Rekrutierung von Teilnehmer:innen, der Erstellung von sogenannten Standard Operating Procedures (SOP), die eine standardisierte Gesundheitserhebung sicherstellen, der Datenerhebung, der Durchführung von Analysen und der Berichterstattung über die Ergebnisse.

Ein effektives Management beinhaltet auch die Überwachung und Kontrolle des Fortschritts der Studie, beispielsweise eine regelmäßige Überprüfung, ob die Untersuchungen im Studienzentrum im Einklang mit den SOPs erfolgt, die Gewährleistung der Einhaltung ethischer Richtlinien sowie die effiziente Nutzung von Ressourcen wie Personal, Finanzen und Technologie. Sollten bei einem oder

mehreren Studienmodulen Probleme auftreten, muss im Lenkungsausschuss zusammen mit der Studienleitung und ggf. unter Einbeziehung der Auftraggeber:innen oder Vertreter:innen der Belastungsstudie zeitnah eine Lösung gefunden werden. Eine klare Kommunikation und enge Zusammenarbeit innerhalb des Forschungsteams sind von großer Bedeutung, um sicherzustellen, dass alle Beteiligten ihre Ziele effektiv erfüllen, um die Studie erfolgreich abzuschließen.

Die UFP-Wirkungsstudie soll ein disziplinübergreifendes, aus ineinander verwobenen Modulen bestehendes und mit der UFP-Belastungsstudie verknüpftes Vorhaben sein, das innerhalb einer vorab definierten Zeit abgeschlossen sein muss. Dies stellt hohe Anforderungen an die Leitungs- und Koordinationstruktur der Studie. Es muss daher für die Koordination eine Struktur vorliegen, in der einerseits die fachlichen Inhalte sowie Belange aller Konsortialmitglieder vollständig, angemessen und fair einbezogen werden. Andererseits muss sichergestellt werden, dass ein im Sinne des Ziels einer Gesamtstudie verantwortliches Zeitmanagement und eine disziplin- und modulübergreifende Leitung und Koordination erfolgt, anstelle einer zeitlich parallelen Durchführung verschiedener Module.

Für die Studienleitung inklusive möglicher Bearbeitungsanteile der oben genannten Unterarbeitspakete durch verschiedene Konsortialpartner:innen wird entsprechend ihrer Relevanz und Aufgabenstellung ein Budget abgeschätzt.

5.7.1 Struktur

Die Struktur für die Koordination der Studie kann Abbildung 13 entnommen werden. Der Koordination/Studienleitung obliegt es, den Überblick über die gesamte Studie zu behalten und unter Absprache mit den Auftraggeber:innen zu koordinieren. Dafür arbeitet sie eng mit dem Lenkungsausschuss bestehend aus den Modulleitungen der einzelnen Module zusammen. Darüber hinaus werden Vertreter:innen der Belastungsstudie in die Studie einbezogen und Inhalte und Entwicklungen mit dem WQS (Wissenschaftliche Qualitätssicherung) abgestimmt.

Der Lenkungsausschuss verbindet die einzelnen Module mit der Projektkoordination/Studienleitung. Um eine enge Zusammenarbeit beider Instanzen zu gewährleisten, werden regelmäßige Koordinierungstreffen stattfinden. Um eine gute Planbarkeit und damit die Anwesenheit aller Mitglieder sicherzustellen, sollte dieses Treffen jeweils einmal pro Monat an einem festen Tag und einer festen Uhrzeit virtuell stattfinden.

Darüber hinaus sollten monatliche Besprechungen aller Module stattfinden, die gemeinsame Untersuchungen im Untersuchungszentrum durchführen („Modultreffen Untersuchung“). Vor Beginn der Untersuchungen ist es ratsam, diese häufiger durchzuführen. Mit zunehmender Studiendauer (nach ca. zwei Jahren) kann davon ausgegangen werden, dass Abläufe und Aufgaben eingespielt sind, die Besprechungen können daher in weiteren Abständen erfolgen. Studienmodule ohne Untersuchungen (SEK bzw. ZEI) sollten sich alle zwei Monate austauschen („Modultreffen SEK/ZEI“). Der Fortschritt der einzelnen Module soll im Rahmen dieser regelmäßigen Besprechungen ebenfalls mit dem WQS qualitätsgesichert und relevante Zwischenschritte abgestimmt werden. Dafür werden die Mitglieder des WQS in regelmäßigen Abständen (z.B. alle zwei/drei Monate) zu den Besprechungen eingeladen.

Des Weiteren sind jährliche in-person Treffen des Gesamtkonsortiums sowie halbjährliche, virtuelle Treffen geplant. Diese Treffen dienen dabei einem internen Austausch, der Besprechung des weiteren Vorgehens sowie der Vorstellung erster aufbereiteter Zwischenergebnisse. Nach ca. vier bis fünf Jahren ist die Vorstellung des Abschlussberichts im Rahmen eines in-person Meetings geplant. Hierbei ist angedacht auch Auftraggeber:innen sowie Mitglieder des WQS und weiterer interessierter Bürger:innen (z.B. Bürger:inneninitiativen) einzuladen.

5.7.2 Meilensteine

Vor Beginn der Studie werden in einem Zeitplan (siehe Online-Tabelle unter: <https://hmgubox2.helmholtz-muenchen.de/index.php/s/kmXXAttpSjHkZXj>) gemeinsam konkrete, überprüfbare Meilensteine festgelegt, und es wird regelmäßig in den Koordinierungstreffen durch den Lenkungsausschuss und die Studienleitung überprüft, ob und inwiefern die Meilensteine erreicht wurden. Sollte ein Meilenstein nicht erreicht worden sein, legt die Studienleitung Maßnahmen fest, um ein Erreichen des Gesamtziels weiterhin zu gewährleisten.

Folgende Meilensteine (MS) wurden für die Studienkoordination/Studienleitung (KOR) sowie für die Einzelmodule „Kinderstudie“ (KIN), „Panelstudie EW“ (PAN), „Panelstudie Spaziergang“ (SPA), „Kohortenstudie Frankfurt“ (KOH), „Sekundärdatenbasierte Kohorte“ (SEK) und „Zeitreihenstudie“ (ZEI) festgelegt (in chronologischer Reihenfolge; siehe auch Zeitplan/Struktur für die Gesamtstudie):

- MS1: Datenschutzkonzept erstellt (KOR)
- MS2: Datennutzungsvertrag bewilligt (ZEI)
- MS3: Halbjährliches Treffen (virtuell) (KOR)
- MS4: Offizielle Einwilligung aller Krankenkassen zur Studie (SEK)
- MS5: Abschluss Expositionsdatenzuspielung an Mortalitätsdaten (ZEI)
- MS6: Einwilligung Ethikkommission (KOR)
- MS7: Studienzentrum ausgestattet (KIN, PAN, SPA, KOH)
- MS8: Schulungs- und Untersuchungsunterlagen vorbereitet und komplett (KIN, PAN, SPA, KOH)
- MS9: Rekrutierung von Personal abgeschlossen (KIN, PAN, SPA, KOH)
- MS10: Jährliches Treffen (in-person) (KOR)
- MS11: Personalschulung und Zertifizierung abgeschlossen (KIN, PAN, SPA, KOH)
- MS12: Pilotstudie abgeschlossen (KIN, PAN, SPA, KOH)
- MS13: Datensammlung abgeschlossen (SEK)
- MS14: Gesundheitserhebung abgeschlossen (SPA)
- MS15: Re-Zertifizierung von Personal abgeschlossen (KIN, PAN, KOH)
- MS16: Zwischenbericht Qualitätssicherung (KOR)
- MS17: Erste Runde/ Hälfte der Gesundheitserhebung abgeschlossen (KIN, PAN, KOH)
- MS18: Erste Ergebnisse liegen in Berichtsform vor (ZEI)
- MS19: Erste Ergebnisse liegen in Berichtsform vor (SEK)
- MS20: Re-Zertifizierung von Personal (KIN, PAN, KOH)
- MS21: Erste Ergebnisse liegen in Berichtsform vor (SPA)
- MS22: Weitere Ergebnisse liegen in Berichtsform vor (ZEI)
- MS23: Zweite Runde/ Hälfte der Gesundheitserhebung abgeschlossen (KIN, PAN, KOH)
- MS24: Endbericht Qualitätssicherung (KOR)
- MS25: Erste Ergebnisse liegen in Berichtsform vor (KIN, PAN, KOH)
- MS26: Abschlussbericht fertig (KOR)
- MS27: Abschlusstreffen (in-person), Vorstellung Bericht (KOR)
- MS28: Re-Zertifizierung von Personal abgeschlossen (KOH)

MS29: Folgeuntersuchungen/ Gesundheitserhebungen abgeschlossen (KOH)

MS30: Weitere Ergebnisse liegen in Berichtsform vor (KOH)

MS31: Vorstellung Ergebnisse Folgeuntersuchung (KOR)

5.7.3 Qualitätssicherung

Für Studienmodule, die neue Daten erheben (KIN, PAN, KOH), wird vor Beginn der Gesundheitserhebung eine Pilotstudie mit einer geringeren Anzahl von Teilnehmer:innen durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Abläufe und Untersuchungen funktionieren und ggf. nachzusteuern.

Untersucher:innen durchlaufen eine Schulung und einen Zertifizierungsprozess, um zu gewährleisten, dass die Gesundheitserhebung und Untersuchungen einheitlich und nach SOP ablaufen und es keine Abweichungen zwischen den Untersucher:innen gibt.

In regelmäßigen Abständen findet eine interne Qualitätssicherung statt, die sowohl die Untersuchungsabläufe (z.B. Re-Zertifizierung von Personal), als auch die Vollständigkeit und Qualität der Daten sowie Datenschutzmaßnahmen einbezieht. Eine externe Qualitätssicherung durch eine Person, die weder in die Planung noch in die Studiendurchführung involviert ist, wird empfohlen.

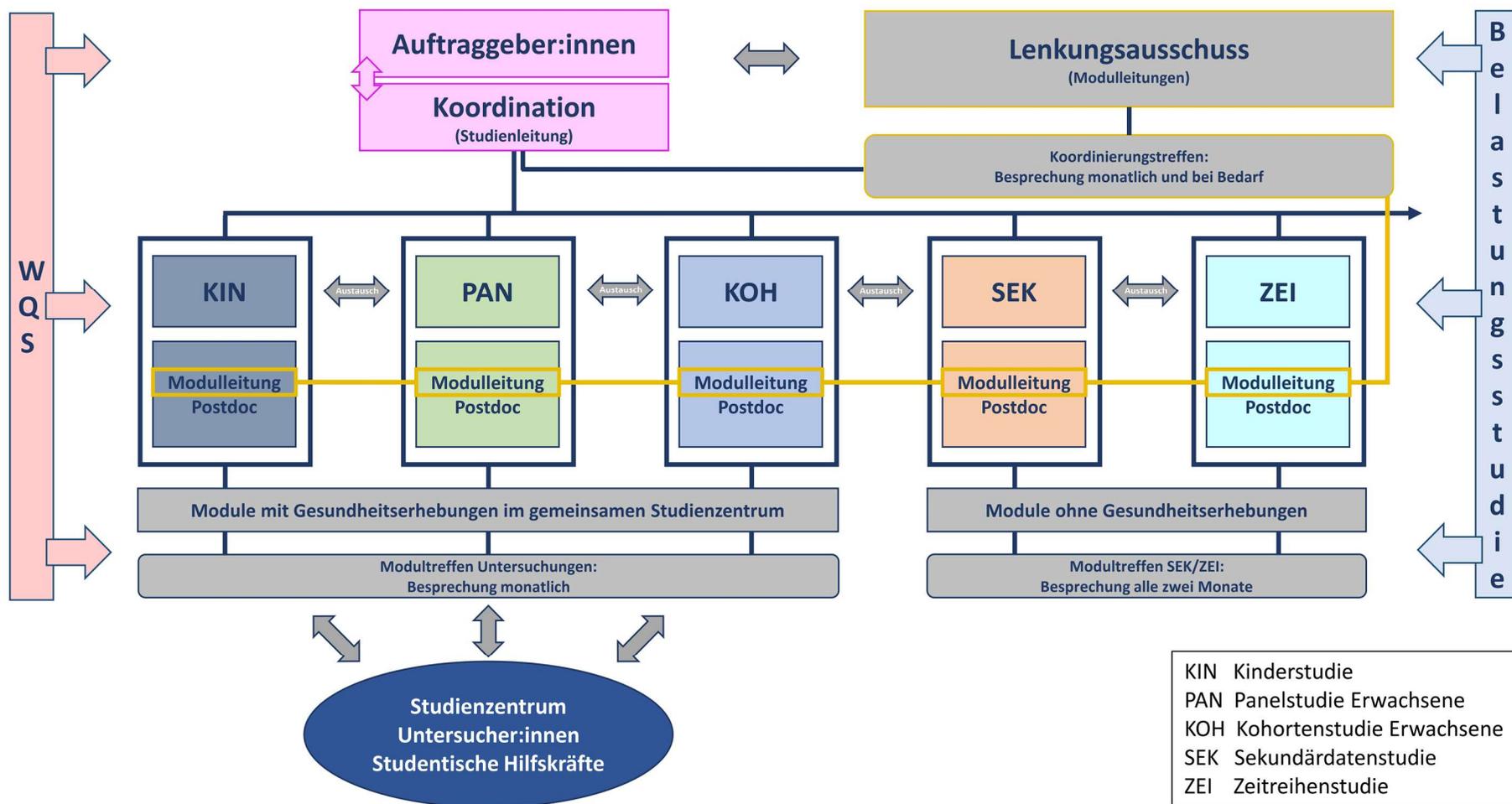


Abbildung 13. Koordination der UFP-Wirkungsstudie (Eigene Darstellung).

6 Datenmanagementkonzept

Das Kapitel 6 *Datenmanagementkonzept* entspricht dem **Arbeitspaket 7** (Vorschläge für ein Datenmanagement) aus dem Angebot.

Das Datenmanagementkonzept für das Gesamtvorhaben muss einer Vielzahl von Anforderungen gerecht werden, die zum Teil miteinander in Konkurrenz stehen (z. B. zeitnahe Information an Auftraggeber:innen und Stakeholder:innen, informationelle Selbstbestimmung von Studienteilnehmer:innen versus Datengenauigkeit und Dauer der Datenhaltung) und daher in einem integrierten Konzept festgelegt werden müssen.

Im Rahmen der integrierten Wirkungsstudie werden Daten aus unterschiedlichen Quellen selbst erhoben bzw. von externen Stellen angefordert und für die weitere Bearbeitung und Analyse miteinander verlinkt. Diese Daten unterliegen unterschiedlich hohen Anforderungen an den Grad des erforderlichen Datenschutzes. Zentraler Baustein eines integrierten Datenmanagementkonzepts ist daher ein Datenschutzkonzept, welches zunächst die Schutzwürdigkeit der einzelnen Daten bestimmt und Prozesse festlegt, wie der Schutz personenbezogener und personenbezogener Daten gewährleistet werden kann. Die Einhaltung des Datenschutzes erfolgt gemäß den Regelungen des Datenschutzrechts auf europäischer, Bundes- oder Landesebene.

Die erhobenen Daten werden in unterschiedlicher Weise weiterverarbeitet, verknüpft und gespeichert und den Auftragnehmer:innen für die Erfüllung der Projektaufgaben und für die Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellungen zur Verfügung stehen. Gleichzeitig ist dem Bedürfnis der Auftraggeber:innen und der Stakeholder:innen/der Öffentlichkeit nach Informationen Rechnung zu tragen sowie den Teilnehmer:innen einer Wirkungsstudie nach informationeller Selbstbestimmung. Das zu erarbeitende integrierte Datenmanagementkonzept soll daher die folgenden Anforderungen erfüllen:

- Qualitätsprüfung, Datenhaltung und -archivierung aller im Gesamtprojekt erhobenen Daten mit integriertem IT-Konzept (z. B. gesicherte Cloudlösungen wie unter anderem an medizinischen Fakultäten vorhanden). Hierbei ist insbesondere die unterschiedliche Charakteristik der Daten zu berücksichtigen. So fallen auf der einen Seite bei Luftschadstoff-Messungen hochdimensionale Daten an, die jedoch keinem besonderen Datenschutz unterliegen. Auf der anderen Seite fallen bei Gesundheitserhebungen personenbezogene Daten an, die einem hohen Datenschutz unterliegen. Das Konzept zur Datenhaltung und Archivierung wird speziell auf diese sehr unterschiedlichen Anforderungen eingehen. Es wird ein Datenschutzkonzept in Zusammenarbeit mit einer/einem Datenschutzbeauftragten/Expertin und einer/einem Expertin für Datensicherheit erstellt.
- Differenzierter Schutz der erhobenen Daten nach DSGVO sowie nationalen und bundesstaatlichen gesetzlichen Vorgaben (z. B. frühestmögliche Trennung von personenidentifizierenden Daten von personenbezogenen Gesundheitsdaten. Bei ZEI handelt es sich um aggregierte Daten, die bereits auf Ebene des Datenhalters so aufbereitet werden, dass ein Rückschluss auf individuelle Personen nicht möglich ist. Anonymisierung der Daten der SEK, Pseudonymisierung der Daten der PAN, KIN, KOH kann unter Anwendung eines Treuhandkonzepts erfolgen. Durch Einschaltung einer qualifizierten Treuhandstelle kann für alle Auswertungen eine ausreichende Pseudonymisierung gewährleistet werden. Eine pseudonymisierte Datenmanagement-Architektur ermöglicht die Wiederkontaktierung von Proband:innen (z.B. Nacherhebung von fehlenden Angaben, Klärung unplausibler Angaben oder Ergebnisse, Durchführung von Kontroll- / Wiederholungsmessungen, Übermittlungen von Zufallsergebnissen mit Bedeutung für den Teilnehmenden etc.), was im Falle einer Anonymisierung ausgeschlossen wäre. Festlegung von Rahmenbedingungen, ob und in welchen Fällen eine De-Pseudonymisierung möglich sein soll; Einhaltung der Datensicherheitsvorschriften beim Umgang mit personenbezogenen Daten; Einbindung einer Expertin/eines Experten für Datensicherheit)

- Trennung von personenidentifizierenden und medizinischen Daten (Erhebungsstelle/ Krankenversicherungen, Auswertestelle, Vertrauensstelle; siehe z.B. Beschreibung Steckbrief Sekundärdatenbasierte Kohortenstudie)
- Verlinkung von räumlich-zeitlich differenzierten Daten mit hoher Genauigkeit nach wissenschaftlichen Erfordernissen unter Einhaltung des Datenschutzes
- Differenzierte Information der Projektbeteiligten im weitesten Sinne (Zielgruppen: Auftraggeber:innen, Stakeholder:innen, allgemeine Öffentlichkeit, Auftragnehmer:innen)
- Weitergabe von personenbezogenen Daten (z.B. Krankenversicherungsdaten) an Dritte (unterliegt dem Dateneigner und ist mit diesem abzustimmen; vertragliche Regelung erforderlich)
- Management von Datenzugriff, Datenanforderungen und Bereitstellung der Daten für wissenschaftliche Analysen, Erstellen eines Operationshandbuchs (Zielgruppe: Auftragnehmer:innen und evtl. externe Kooperationspartner:innen)
- Löschfristen (Fristen und Vorgaben zum Löschen der bereitgestellten Daten)
- Bereitstellung eines anonymisierten wissenschaftlichen Datensatzes mit Datenhandbuch (Zielgruppe: wissenschaftliche Öffentlichkeit)
- Schweigepflicht und Datenschutzerklärung (Informieren und Anerkennung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen und Erklärung der Schweigepflicht von allen Personen, die Umgang mit personenbezogenen Daten haben)
- Regelmäßige Sicherheitsbackups aller relevanten Daten (unter Einhaltung und gemäß Datenschutz) auf zentraler Leitungsebene sowie in jedem Teilprojekt, um Zugriff und Handlungsfähigkeit zu gewährleisten.
- Erstellung eines detaillierten und für Laien verständlichen Informationsblattes zum Datenschutz für die Teilnehmer:innen der Studien, die Gesundheitsdaten neu erheben, das von den Teilnehmer:innen bzw. deren Erziehungsberechtigten vor einer Teilnahme unterschrieben werden muss.

Das Datenschutzkonzept ist vor Beginn der Studie schriftlich zu fixieren. Weiterhin ist je Forschungseinheit mindestens eine qualifizierte Person zu benennen, in deren Verantwortlichkeit die Überwachung der Einhaltung der Datenschutzstandards liegt.

7 Literaturverzeichnis

Adami, Hans-Olov; Berry, Colin L.; Breckenridge, Charles B.; Smith, Lewis L.; Swenberg, James A.; Trichopoulos, Dimitrios et al. (2011): Toxicology and epidemiology: improving the science with a framework for combining toxicological and epidemiological evidence to establish causal inference. In: *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 122 (2), S. 223–234. DOI: 10.1093/toxsci/kfr113.

Arnold, Natalie; Hermanns, Iris M.; Schulz, Andreas; Hahad, Omar; Schmitt, Volker H.; Panova-Noeva, Marina et al. (2023): Renin, aldosterone, the aldosterone-to-renin ratio, and incident hypertension among normotensive subjects from the general population. In: *Cardiovascular research* 119 (1), S. 294–301. DOI: 10.1093/cvr/cvac019.

Awuor, Luckrezia; Melles, Stephanie (2019): The influence of environmental and health indicators on premature mortality: An empirical analysis of the City of Toronto's 140 neighborhoods. In: *Health & Place* 58, S. 102155. DOI: 10.1016/j.healthplace.2019.102155.

Bai, L.; Weichenthal, S.; Kwong, J. C.; Burnett, R. T.; Hatzopoulou, M.; Jerrett, M. et al. (2019): Associations of Long-Term Exposure to Ultrafine Particles and Nitrogen Dioxide With Increased Incidence of Congestive Heart Failure and Acute Myocardial Infarction. In: *Am J Epidemiol* 188 (1), S. 151–159. DOI: 10.1093/aje/kwy194.

Bai, Li; Chen, Hong; Hatzopoulou, Marianne; Jerrett, Michael; Kwong, Jeffrey C.; Burnett, Richard T. et al. (2018): Exposure to Ambient Ultrafine Particles and Nitrogen Dioxide and Incident Hypertension and Diabetes. In: *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 29 (3), S. 323–332. DOI: 10.1097/ede.0000000000000798.

Basagaña, X.; Spiegelman, D. (2010): Power and sample size calculations for longitudinal studies comparing rates of change with a time-varying exposure. In: *Statistics in medicine* 29 (2), S. 181–192. DOI: 10.1002/sim.3772.

Bendtsen, Katja M.; Bengtson, Elizabeth; Saber, Anne T.; Vogel, Ulla (2021): A review of health effects associated with exposure to jet engine emissions in and around airports. In: *Environ Health* 20 (1), S. 10. DOI: 10.1186/s12940-020-00690-y.

Bendtsen KM, Brostrøm A, Koivisto AJ, Koponen I, Berthing T, Bertram N, Kling KI, Dal Maso M, Kangasniemi O, Poikkimäki M, Loeschner K, Clausen PA, Wolff H, Jensen KA, Saber AT, Vogel U. Airport emission particles: exposure characterization and toxicity following intratracheal instillation in mice. *Part Fibre Toxicol.* 2019 Jun 11;16(1):23. doi: 10.1186/s12989-019-0305-5. PMID: 31182125; PMCID: PMC6558896.

Bergmann, Marie L.; Andersen, Zorana J.; Massling, Andreas; Kindler, Paula A.; Loft, Steffen; Amini, Heresh et al. (2023): Short-term exposure to ultrafine particles and mortality and hospital admissions due to respiratory and cardiovascular diseases in Copenhagen, Denmark. In: *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)* 336, S. 122396. DOI: 10.1016/j.envpol.2023.122396.

Beutel, Manfred E.; Tibubos, Ana Nanette; Michal, Matthias; Wiltink, Jörg; Otten, Daniëlle; Werner, Antonia et al. (2020): Psychosomatische Medizin in der Gutenberg- Gesundheitsstudie (GHS) – Fragestellungen, Messverfahren, ausgewählte Ergebnisse. In: *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* 66 (4), S. 355–375. DOI: 10.13109/zptm.2020.66.4.355.

Biel, R.; Danieli, C.; Shekarrizfard, M.; Minet, L.; Abrahamowicz, M.; Baumgartner, J. et al. (2020): Acute cardiovascular health effects in a panel study of personal exposure to traffic-related air pollutants and noise in Toronto, Canada. In: *Sci Rep* 10 (1), S. 16703. DOI: 10.1038/s41598-020-73412-6.

- Bloemsma, Lizan D.; Hoek, Gerard; Smit, Lidwien A. M. (2016): Panel studies of air pollution in patients with COPD: Systematic review and meta-analysis. In: *Environ Res* 151, S. 458–468. DOI: 10.1016/j.envres.2016.08.018.
- Bont, J. de; Casas, M.; Barrera-Gómez, J.; Cirach, M.; Rivas, I.; Valvi, D. et al. (2019): Ambient air pollution and overweight and obesity in school-aged children in Barcelona, Spain. In: *Environ Int* 125, S. 58–64. DOI: 10.1016/j.envint.2019.01.048.
- Bouma, Femke; Hoek, Gerard; Koppelman, Gerard H.; Vonk, Judith M.; Kerckhoffs, Jules; Vermeulen, Roel; Gehring, Ulrike (2023): Exposure to ambient ultrafine particles and allergic sensitization in children up to 16 years. In: *Environ Res* 219, S. 115102. DOI: 10.1016/j.envres.2022.115102.
- Braithwaite, Isobel; Zhang, Shuo; Kirkbride, James B.; Osborn, David P. J.; Hayes, Joseph F. (2019): Air Pollution (Particulate Matter) Exposure and Associations with Depression, Anxiety, Bipolar, Psychosis and Suicide Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Environmental health perspectives* 127 (12), S. 126002. DOI: 10.1289/EHP4595.
- Breitner, S.; Peters, A.; Zareba, W.; Hampel, R.; Oakes, D.; Wiltshire, J. et al. (2019): Ambient and controlled exposures to particulate air pollution and acute changes in heart rate variability and repolarization. In: *Sci Rep* 9 (1), S. 1946. DOI: 10.1038/s41598-019-38531-9.
- Chen, Chen; Yao, Mingyao; Luo, Xu; Zhu, Yulin; Liu, Zhaoyang; Zhuo, Hanchen; Zhao, Bin (2020a): Outdoor-to-indoor transport of ultrafine particles: Measurement and model development of infiltration factor. In: *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)* 267, S. 115402. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.115402.
- Chen, K.; Schneider, A.; Cyrus, J.; Wolf, K.; Meisinger, C.; Heier, M. et al. (2020b): Hourly Exposure to Ultrafine Particle Metrics and the Onset of Myocardial Infarction in Augsburg, Germany. In: *Environ Health Perspect* 128 (1), S. 17003. DOI: 10.1289/ehp5478.
- Chen, K.; Wolf, K.; Breitner, S.; Gasparrini, A.; Stafoggia, M.; Samoli, E. et al. (2018): Two-way effect modifications of air pollution and air temperature on total natural and cardiovascular mortality in eight European urban areas. In: *Environ Int* 116, S. 186–196. DOI: 10.1016/j.envint.2018.04.021.
- Chen, X.; Han, Y.; Chen, W.; Wang, Y.; Qiu, X.; Li, W. et al. (2020c): Respiratory Inflammation and Short-Term Ambient Air Pollution Exposures in Adult Beijing Residents with and without Prediabetes: A Panel Study. In: *Environ Health Perspect* 128 (6), S. 67004. DOI: 10.1289/ehp4906.
- Chen, X.; Luan, M.; Liu, J.; Yao, Y.; Li, X.; Wang, T. et al. (2022): Risk factors in air pollution exposome contributing to higher levels of TNF α in COPD patients. In: *Environ Int* 159, S. 107034. DOI: 10.1016/j.envint.2021.107034.
- Chen, X.; Que, C.; Yao, Y.; Han, Y.; Zhang, H.; Li, X. et al. (2021): Susceptibility of individuals with lung dysfunction to systemic inflammation associated with ambient fine particle exposure: A panel study in Beijing. In: *Sci Total Environ* 788, S. 147760. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.147760.
- Clifford, S.; Mazaheri, M.; Salimi, F.; Ezz, W. N.; Yeganeh, B.; Low-Choy, S. et al. (2018): Effects of exposure to ambient ultrafine particles on respiratory health and systemic inflammation in children. In: *Environ Int* 114, S. 167–180. DOI: 10.1016/j.envint.2018.02.019.
- Corlin, L.; Woodin, M.; Hart, J. E.; Simon, M. C.; Gute, D. M.; Stowell, J. et al. (2018): Longitudinal associations of long-term exposure to ultrafine particles with blood pressure and systemic inflammation in Puerto Rican adults. In: *Environ Health* 17 (1), S. 33. DOI: 10.1186/s12940-018-0379-9.
- da Costa E Oliveira, Juliana Regis; Base, Luis Henrique; Abreu, Luiz Carlos de; Filho, Celso Ferreira; Ferreira, Celso; Morawska, Lidia (2019): Ultrafine particles and children's health: Literature review. In: *Paediatric Respiratory Reviews* 32, S. 73–81. DOI: 10.1016/j.prrv.2019.06.003.

Da Silveira Fleck, Alan; Vachon, Julien; Buteau, Stéphane; Laouan-Sidi, Elhadji Anassour; Hatzopoulou, Marianne; Weichenthal, Scott; Smargiassi, Audrey (2023): Exposure to ultrafine particles and the incidence of asthma in children: A population-based cohort study in Montreal, Canada. In: *Environmental epidemiology (Philadelphia, Pa.)* 7 (1), e236. DOI: 10.1097/ee9.0000000000000236.

Delaval MN, Jonsdottir HR, Leni Z, Keller A, Brem BT, Siegerist F, Schönenberger D, Durdina L, Elser M, Salathe M, Baumlin N, Lobo P, Burtscher H, Liati A, Geiser M. Responses of reconstituted human bronchial epithelia from normal and health-compromised donors to non-volatile particulate matter emissions from an aircraft turbofan engine. *Environ Pollut.* 2022 Aug 15;307:119521. doi: 10.1016/j.envpol.2022.119521. Epub 2022 May 24. PMID: 35623573; PMCID: PMC10024864.

Ditas, F; Rose, D; Jacobi, S (2022): 4. Bericht zur Untersuchung der regionalen Luftqualität auf ultrafeine Partikel im Bereich des Flughafens Frankfurt. Hg. v. Hessisches Landesamt für Naturschutz, Umwelt und Geologie. Hessen.

Doak, Shareen H.; Clift, Martin J. D.; Costa, Anna; Delmaar, Christiaan; Gosens, Ilse; Halappanavar, Sabina et al. (2022): The Road to Achieving the European Commission's Chemicals Strategy for Nanomaterial Sustainability-A PATROLS Perspective on New Approach Methodologies. In: *Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* 18 (17), e2200231. DOI: 10.1002/smll.202200231.

Downward, G. S.; van Nunen, Ejhm; Kerckhoffs, J.; Vineis, P.; Brunekreef, B.; Boer, J. M. A. et al. (2018): Long-Term Exposure to Ultrafine Particles and Incidence of Cardiovascular and Cerebrovascular Disease in a Prospective Study of a Dutch Cohort. In: *Environ Health Perspect* 126 (12), S. 127007. DOI: 10.1289/ehp3047.

Dröge, Patrik (2015): Die Abbildung des sozialen Status mit Sekundärdaten Die Abbildung des sozialen Status mit Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenversicherung - eine Validierungsstudie. Online verfügbar unter https://tu-dresden.de/med/mf/ipas/ressourcen/dateien/forschung/Forschungsbereich_1/Droege_Masterarbeit_2016.pdf?lang=de, zuletzt geprüft am 26.10.2023.

Drossard, Claudia; Schulz, Andreas; Jankowiak, Sylvia; Münzel, Thomas; Schuster, Alexander K.; Beutel, Manfred E. et al. (2022): Loss to follow-up in the employee sample of the Gutenberg Health Study between baseline and 5-year follow-up. In: *Safety and Health at Work* 13, S123. DOI: 10.1016/j.shaw.2021.12.1138.

Endes, S.; Schaffner, E.; Caviezel, S.; Dratva, J.; Stolz, D.; Schindler, C. et al. (2017): Is physical activity a modifier of the association between air pollution and arterial stiffness in older adults: The SAPALDIA cohort study. In: *Int J Hyg Environ Health* 220 (6), S. 1030–1038. DOI: 10.1016/j.ijheh.2017.06.001.

Fang, J.; Song, X.; Xu, H.; Wu, R.; Song, J.; Xie, Y. et al. (2022): Associations of ultrafine and fine particles with childhood emergency room visits for respiratory diseases in a megacity. In: *Thorax* 77 (4), S. 391–397. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217017.

Forns, J.; Dadvand, P.; Esnaola, M.; Alvarez-Pedrerol, M.; López-Vicente, M.; Garcia-Esteban, R. et al. (2017): Longitudinal association between air pollution exposure at school and cognitive development in school children over a period of 3.5 years. In: *Environ Res* 159, S. 416–421. DOI: 10.1016/j.envres.2017.08.031.

Forns, Joan; Esnaola, Mikel; López-Vicente, Mónica; Suades-González, Elisabet; Alvarez-Pedrerol, Mar; Julvez, Jordi et al. (2014): The n-back test and the attentional network task as measures of child neuropsychological development in epidemiological studies. In: *Neuropsychology* 28 (4), S. 519–529. DOI: 10.1037/neu0000085.

Fuller, C. H.; Appleton, A. A.; Bulsara, P. J.; O'Neill, M. S.; Chang, H. H.; Sarnat, J. A. et al. (2019): Sex differences in the interaction of short-term particulate matter exposure and psychosocial stressors on C-reactive protein in a Puerto Rican cohort. In: *SSM Popul Health* 9, S. 100500. DOI: 10.1016/j.ssmph.2019.100500.

- Fuller, C. H.; O'Neill, M. S.; Sarnat, J. A.; Chang, H. H.; Tucker, K. L.; Brugge, D. (2018): Short-and medium-term associations of particle number concentration with cardiovascular markers in a Puerto Rican cohort. In: *Environ Res* 166, S. 595–601. DOI: 10.1016/j.envres.2018.06.042.
- Gan, Wenqi; Manning, Kevin J.; Cleary, Ekaterina G.; Fortinsky, Richard H.; Brugge, Doug (2023): Exposure to ultrafine particles and cognitive decline among older people in the United States. In: *Environ Res* 227, S. 115768. DOI: 10.1016/j.envres.2023.115768.
- Gao, K.; Chen, X.; Zhang, L.; Yao, Y.; Chen, W.; Zhang, H. et al. (2022): Associations between differences in anemia-related blood cell parameters and short-term exposure to ambient particle pollutants in middle-aged and elderly residents in Beijing, China. In: *Sci Total Environ* 816, S. 151520. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.151520.
- Goin, D. E.; Sudat, S.; Riddell, C.; Morello-Frosch, R.; Apte, J. S.; Glymour, M. M. et al. (2021): Hyperlocalized Measures of Air Pollution and Preeclampsia in Oakland, California. In: *Environ Sci Technol* 55 (21), S. 14710–14719. DOI: 10.1021/acs.est.1c02151.
- Goldberg, M. S.; Labrèche, F.; Weichenthal, S.; Lavigne, E.; Valois, M. F.; Hatzopoulou, M. et al. (2017): The association between the incidence of postmenopausal breast cancer and concentrations at street-level of nitrogen dioxide and ultrafine particles. In: *Environ Res* 158, S. 7–15. DOI: 10.1016/j.envres.2017.05.038.
- Guo, P. Y.; He, Z. Z.; Jalaludin, B.; Knibbs, L. D.; Leskinen, A.; Roponen, M. et al. (2021): Short-Term Effects of Particle Size and Constituents on Blood Pressure in Healthy Young Adults in Guangzhou, China. In: *J Am Heart Assoc* 10 (10), e019063. DOI: 10.1161/jaha.120.019063.
- Guyatt, Gordon; Oxman, Andrew D.; Akl, Elie A.; Kunz, Regina; Vist, Gunn; Brozek, Jan et al. (2011): GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. In: *Journal of clinical epidemiology* 64 (4), S. 383–394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- Habre, R.; Zhou, H.; Eckel, S. P.; Enebish, T.; Fruin, S.; Bastain, T. et al. (2018): Short-term effects of airport-associated ultrafine particle exposure on lung function and inflammation in adults with asthma. In: *Environ Int* 118, S. 48–59. DOI: 10.1016/j.envint.2018.05.031.
- Hahad, Omar; Beutel, Manfred; Gilan, Donya A.; Michal, Matthias; Schulz, Andreas; Pfeiffer, Norbert et al. (2022): The association of smoking and smoking cessation with prevalent and incident symptoms of depression, anxiety, and sleep disturbance in the general population. In: *Journal of affective disorders* 313, S. 100–109. DOI: 10.1016/j.jad.2022.06.083.
- He RW, Gerlofs-Nijland ME, Boere J, Fokkens P, Leseman D, Janssen NAH, Cassee FR. Comparative toxicity of ultrafine particles around a major airport in human bronchial epithelial (Calu-3) cell model at the air-liquid interface. *Toxicol In Vitro*. 2020 Oct;68:104950. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104950. Epub 2020 Jul 26. PMID: 32726611.
- He, Rui-Wen; Gerlofs-Nijland, Miriam E.; Boere, John; Fokkens, Paul; Leseman, Daan; Janssen, Nicole A.H.; Cassee, Flemming R. (2020): Comparative toxicity of ultrafine particles around a major airport in human bronchial epithelial (Calu-3) cell model at the air-liquid interface. In: *Toxicology in Vitro* 68, S. 104950. DOI: 10.1016/j.tiv.2020.104950.
- He, Rui-Wen; Houtzager, Marc M. G.; Jongeneel, W. P.; Westerink, Remco H. S.; Cassee, Flemming R. (2021a): In vitro hazard characterization of simulated aircraft cabin bleed-air contamination in lung models using an air-liquid interface (ALI) exposure system. In: *Environment International* 156, S. 106718. DOI: 10.1016/j.envint.2021.106718.
- He RW, Shirmohammadi F, Gerlofs-Nijland ME, Sioutas C, Cassee FR. Pro-inflammatory responses to PM0.25 from airport and urban traffic emissions. *Sci Total Environ*. 2018 Nov 1;640-641:997-1003. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.05.382. Epub 2018 Jun 5. PMID: 30021333.

He, Z. Z.; Guo, P. Y.; Xu, S. L.; Zhou, Y.; Jalaludin, B.; Leskinen, A. et al. (2021b): Associations of Particulate Matter Sizes and Chemical Constituents with Blood Lipids: A Panel Study in Guangzhou, China. In: *Environ Sci Technol* 55 (8), S. 5065–5075. DOI: 10.1021/acs.est.0c06974.

Hegewald, Janice; Romero Starke, Karla; Garthus-Niegel, Susan; Schulz, Andreas; Nübling, Matthias; Latza, Ute et al. (2021): Work-life conflict and cardiovascular health: 5-year follow-up of the Gutenberg Health Study. In: *PLoS one* 16 (5), e0251260. DOI: 10.1371/journal.pone.0251260.

Hegewald, Janice; Schubert, Melanie; Wagner, Mandy; Dröge, Patrik; Prote, Ursel; Swart, Enno et al. (2017): Breast cancer and exposure to aircraft, road, and railway-noise: a case-control study based on health insurance records. In: *Scandinavian journal of work, environment & health* 43 (6), S. 509–518. DOI: 10.5271/sjweh.3665.

HEI Review Panel on Ultrafine Particles (2013): Understanding the Health Effects of Ambient Ultrafine Particles. Online verfügbar unter <https://www.healtheffects.org/system/files/Perspectives3.pdf>, zuletzt geprüft am 29.05.2020.

Hennig, F.; Moebus, S.; Reinsch, N.; Budde, T.; Erbel, R.; Jöckel, K. H. et al. (2020): Investigation of air pollution and noise on progression of thoracic aortic calcification: results of the Heinz Nixdorf Recall Study. In: *Eur J Prev Cardiol* 27 (9), S. 965–974. DOI: 10.1177/2047487319854818.

Hennig, F.; Quass, U.; Hellack, B.; Küpper, M.; Kuhlbusch, T. A. J.; Stafoggia, M.; Hoffmann, B. (2018): Ultrafine and Fine Particle Number and Surface Area Concentrations and Daily Cause-Specific Mortality in the Ruhr Area, Germany, 2009–2014. In: *Environ Health Perspect* 126 (2), S. 27008. DOI: 10.1289/ehp2054.

Herder, C.; Schneider, A.; Zhang, S.; Wolf, K.; Maalmi, H.; Huth, C. et al. (2020): Association of Long-Term Air Pollution with Prevalence and Incidence of Distal Sensorimotor Polyneuropathy: KORA F4/FF4 Study. In: *Environ Health Perspect* 128 (12), S. 127013. DOI: 10.1289/ehp7311.

Hildebrandt, Katharina; Rückerl, Regina; Koenig, Wolfgang; Schneider, Alexandra; Pitz, Mike; Heinrich, Joachim et al. (2009): Short-term effects of air pollution: a panel study of blood markers in patients with chronic pulmonary disease. In: *Particle and fibre toxicology* 6, S. 25. DOI: 10.1186/1743-8977-6-25.

Hudda, Neelakshi; Durant, Liam W.; Fruin, Scott A.; Durant, John L. (2020): Impacts of Aviation Emissions on Near-Airport Residential Air Quality. In: *Environmental science & technology* 54 (14), S. 8580–8588. DOI: 10.1021/acs.est.0c01859.

Hudda, Neelakshi; Eliasziw, Misha; Hersey, Scott O.; Reisner, Ellin; Brook, Robert D.; Zamore, Wig et al. (2021): Effect of Reducing Ambient Traffic-Related Air Pollution on Blood Pressure: A Randomized Crossover Trial. In: *Hypertension* 77 (3), S. 823–832. DOI: 10.1161/hypertensionaha.120.15580.

Hüls, A.; Krämer, U.; Gappa, M.; Müller-Brandes, C.; Seitner-Sorge, G.; Berg, A. von et al. (2013): Neue spirometrische Referenzwerte für Kinder und Jugendliche in Deutschland unter Berücksichtigung der Größe und nichtlinearer Alterseffekte: Die LUNOKID-Studie. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 67 (3), S. 141–149. DOI: 10.1055/s-0032-1326090.

Hulshof, Carel T. J.; Colosio, Claudio; Daams, Joost G.; Ivanov, Ivan D.; Prakash, K. C.; Kuijper, Paul P. F. M. et al. (2019): WHO/ILO work-related burden of disease and injury: Protocol for systematic reviews of exposure to occupational ergonomic risk factors and of the effect of exposure to occupational ergonomic risk factors on osteoarthritis of hip or knee and selected other musculoskeletal diseases. In: *Environment International* 125, S. 554–566. DOI: 10.1016/j.envint.2018.09.053.

Hulshof, Carel T. J.; Pega, Frank; Neupane, Subas; van der Molen, Henk F.; Colosio, Claudio; Daams, Joost G. et al. (2021): The prevalence of occupational exposure to ergonomic risk factors: A systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury. In: *Environ Int* 146, S. 106157. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106157.

Janssen, N. A.H.; Hoekstra, J.; Houthuijs, D.; Jacobs, J.; Nicolaie, A.; Strak, M. (2022): Effects of long-term exposure to ultrafine particles from aviation around Schiphol Airport. Online verfügbar unter <https://rivm.openrepository.com/handle/10029/625854>.

Jeong, A.; Fiorito, G.; Keski-Rahkonen, P.; Imboden, M.; Kiss, A.; Robinot, N. et al. (2018): Perturbation of metabolic pathways mediates the association of air pollutants with asthma and cardiovascular diseases. In: *Environ Int* 119, S. 334–345. DOI: 10.1016/j.envint.2018.06.025.

Johnson, Paula I.; Sutton, Patrice; Atchley, Dylan S.; Koustas, Erica; Lam, Juleen; Sen, Saunak et al. (2014): The Navigation Guide - evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. In: *Environ Health Perspect* 122 (10), S. 1028–1039. DOI: 10.1289/ehp.1307893.

Jonsdottir HR, Delaval M, Leni Z, Keller A, Brem BT, Siegerist F, Schönenberger D, Durdina L, Elser M, Burtscher H, Liati A, Geiser M. Non-volatile particle emissions from aircraft turbine engines at ground-idle induce oxidative stress in bronchial cells. *Commun Biol.* 2019 Mar 5;2:90. doi: 10.1038/s42003-019-0332-7. PMID: 30854482; PMCID: PMC6401161

Keuken, M.P (2015): Total and size-resolved particle number and black carbon concentrations in urban areas near Schiphol airport (the Netherlands): Elsevier Ltd.

Kipen, Howard; Rich, David; Huang, Wei; Zhu, Tong; Wang, Guangfa; Hu, Min et al. (2010): Measurement of inflammation and oxidative stress following drastic changes in air pollution during the Beijing Olympics: a panel study approach. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1203, S. 160–167. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05638.x.

Köpf, Barbara; Wolf, Kathrin; Cyrus, Josef; Schneider, Alexandra; Holle, Rolf; Peters, Annette et al. (2017): Association of long-term air pollution with spirometry and lung diffusing capacity: Results from the KORA FF4 study. In: *Epidemiology. ERS International Congress 2017 abstracts: European Respiratory Society*, PA1573.

Lammers, A.; Janssen, N. A. H.; Boere, A. J. F.; Berger, M.; Longo, C.; Vijverberg, S. J. H. et al. (2020): Effects of short-term exposures to ultrafine particles near an airport in healthy subjects. In: *Environment International* 141, S. 105779. DOI: 10.1016/j.envint.2020.105779.

Lanki, Timo; Hampel, Regina; Tiittanen, Pekka; Andrich, Silke; Beelen, Rob; Brunekreef, Bert et al. (2015): Air Pollution from Road Traffic and Systemic Inflammation in Adults: A Cross-Sectional Analysis in the European ESCAPE Project. In: *Environmental health perspectives* 123 (8), S. 785–791. DOI: 10.1289/ehp.1408224.

Lanzinger, Stefanie; Schneider, Alexandra; Breitner, Susanne; Stafoggia, Massimo; Erzen, Ivan; Dostal, Miroslav et al. (2016a): Associations between ultrafine and fine particles and mortality in five central European cities - Results from the UFIREG study. In: *Environ Int* 88, S. 44–52. DOI: 10.1016/j.envint.2015.12.006.

Lanzinger, Stefanie; Schneider, Alexandra; Breitner, Susanne; Stafoggia, Massimo; Erzen, Ivan; Dostal, Miroslav et al. (2016b): Ultrafine and Fine Particles and Hospital Admissions in Central Europe. Results from the UFIREG Study. In: *Am J Respir Crit Care Med* 194 (10), S. 1233–1241. DOI: 10.1164/rccm.201510-2042OC.

Lavigne, E.; Lima, I.; Hatzopoulou, M.; van Ryswyk, K.; Decou, M. L.; Luo, W. et al. (2019): Spatial variations in ambient ultrafine particle concentrations and risk of congenital heart defects. In: *Environ Int* 130, S. 104953. DOI: 10.1016/j.envint.2019.104953.

Lavigne, E.; Lima, I.; Hatzopoulou, M.; van Ryswyk, K.; van Donkelaar, A.; Martin, R. V. et al. (2020): Ambient ultrafine particle concentrations and incidence of childhood cancers. In: *Environ Int* 145, S. 106135. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106135.

- Li, H.; Li, X.; Zheng, H.; Liu, L.; Wu, Y.; Zhou, Y. et al. (2021a): Ultrafine particulate air pollution and pediatric emergency-department visits for main respiratory diseases in Shanghai, China. In: *Sci Total Environ* 775, S. 145777. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.145777.
- Li, H.; Xu, D.; Wu, Y.; Cheng, Y.; Chen, Z.; Yin, G. et al. (2021b): Exposure to ultrafine particles and oral flora, respiratory function, and biomarkers of inflammation: A panel study in children. In: *Environ Pollut* 273, S. 116489. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.116489.
- Lippmann, Morton; Chen, Lung-Chi; Gordon, Terry; Ito, Kazuhiko; Thurston, George D. (2013): National Particle Component Toxicity (NPACT) Initiative: integrated epidemiologic and toxicologic studies of the health effects of particulate matter components. In: *Research report (Health Effects Institute) (177)*, S. 5–13.
- Liu, J. Y.; Hsiao, T. C.; Lee, K. Y.; Chuang, H. C.; Cheng, T. J.; Chuang, K. J. (2018): Association of ultrafine particles with cardiopulmonary health among adult subjects in the urban areas of northern Taiwan. In: *Sci Total Environ* 627, S. 211–215. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.01.218.
- Liu, Ling; Urch, Bruce; Szyszkowicz, Mieczyslaw; Speck, Mary; Leingartner, Karen; Shutt, Robin et al. (2017): Influence of exposure to coarse, fine and ultrafine urban particulate matter and their biological constituents on neural biomarkers in a randomized controlled crossover study. In: *Environ Int* 101, S. 89–95. DOI: 10.1016/j.envint.2017.01.010.
- Liu, M.; Guo, W.; Yang, H.; Zhao, L.; Fang, Q.; Li, M. et al. (2021): Short-term effects of size-fractionated particulate matters and their constituents on renal function in children: A panel study. In: *Ecotoxicol Environ Saf* 209, S. 111809. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111809.
- Lorentz, Helmut; Schmidt, Wolfram; Hellebrandt, Pia; Ketzler, Matthias; Jakobs, Hermann; Janicke, Ulf (2021): Einfluss eines Großflughafens auf zeitliche und räumliche Verteilungen der Außenluftkonzentrationen von Ultrafeinstaub < 100 nm, um die potentielle Belastung in der Nähe zu beschreiben - unter Einbeziehung weiterer Luftschadstoffe (Ruß, Stickoxide und Feinstaub (PM_{2,5} und PM₁₀)). Hg. v. Umweltbundesamt.
- Lucht, S.; Glaubitz, L.; Moebus, S.; Schramm, S.; Jockwitz, C.; Caspers, S.; Hoffmann, B. (2022): Long-term air pollution, noise, and structural measures of the Default Mode Network in the brain: Results from the 1000BRAINS cohort. In: *Int J Hyg Environ Health* 239, S. 113867. DOI: 10.1016/j.ijheh.2021.113867.
- Lucht, S.; Hennig, F.; Moebus, S.; Führer-Sakel, D.; Herder, C.; Jöckel, K. H.; Hoffmann, B. (2019): Air pollution and diabetes-related biomarkers in non-diabetic adults: A pathway to impaired glucose metabolism? In: *Environ Int* 124, S. 370–392. DOI: 10.1016/j.envint.2019.01.005.
- Lucht, S.; Hennig, F.; Moebus, S.; Ohlwein, S.; Herder, C.; Kowall, B. et al. (2020): All-source and source-specific air pollution and 10-year diabetes incidence: Total effect and mediation analyses in the Heinz Nixdorf recall study. In: *Environ Int* 136, S. 105493. DOI: 10.1016/j.envint.2020.105493.
- Lucht, S. A.; Hennig, F.; Matthiessen, C.; Ohlwein, S.; Icks, A.; Moebus, S. et al. (2018): Air Pollution and Glucose Metabolism: An Analysis in Non-Diabetic Participants of the Heinz Nixdorf Recall Study. In: *Environ Health Perspect* 126 (4), S. 47001. DOI: 10.1289/ehp2561.
- Mathiarasan, Sahana; Hüls, Anke (2021): Impact of Environmental Injustice on Children's Health-Interaction between Air Pollution and Socioeconomic Status. In: *Int J Environ Res Public Health* 18 (2). DOI: 10.3390/ijerph18020795.
- Merzenich, Hiltrud; Riccetti, Nicola; Hoffmann, Barbara; Blettner, Maria; Forastiere, Francesco; Gianicolo, Emilio (2021): Air pollution and airport apron workers: A neglected occupational setting in epidemiological research. In: *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 231, S. 113649. DOI: 10.1016/j.ijheh.2020.113649.
- Miller MR, Raftis JB, Langrish JP, McLean SG, Samutrtai P, Connell SP, Wilson S, Vesey AT, Fokkens PHB, Boere AJF, Krystek P, Campbell CJ, Hadoke PWF, Donaldson K, Cassee FR, Newby DE, Duffin R, Mills NL.

Inhaled Nanoparticles Accumulate at Sites of Vascular Disease. *ACS Nano*. 2017 May 23;11(5):4542-4552. doi: 10.1021/acsnano.6b08551. Epub 2017 Apr 26. Erratum in: *ACS Nano*. 2017 Oct 24;11(10):10623-10624. PMID: 28443337; PMCID: PMC5444047.

Miller MR, Raftis JB, Langrish JP, McLean SG, Samutrtai P, Connell SP, Wilson S, Vesey AT, Fokkens PHB, Boere AJF, Krystek P, Campbell CJ, Hadoke PWF, Donaldson K, Cassee FR, Newby DE, Duffin R, Mills NL. Correction to "Inhaled Nanoparticles Accumulate at Sites of Vascular Disease". *ACS Nano*. 2017 Oct 24;11(10):10623-10624. doi: 10.1021/acsnano.7b06327. Epub 2017 Oct 4. Erratum for: *ACS Nano*. 2017 May 23;11(5):4542-4552. PMID: 28976185; PMCID: PMC8504789.

Moshhammer, H.; Panholzer, J.; Ulbing, L.; Udvarhelyi, E.; Ebenbauer, B.; Peter, S. (2019): Acute Effects of Air Pollution and Noise from Road Traffic in a Panel of Young Healthy Adults. In: *Int J Environ Res Public Health* 16 (5). DOI: 10.3390/ijerph16050788.

Nußbaum, R.; Lucht, S.; Jockwitz, C.; Moebus, S.; Engel, M.; Jöckel, K. H. et al. (2020): Associations of Air Pollution and Noise with Local Brain Structure in a Cohort of Older Adults. In: *Environ Health Perspect* 128 (6), S. 67012. DOI: 10.1289/ehp5859.

Oeder, Sebastian; Kanashova, Tamara; Sippula, Olli; Sapcariu, Sean C.; Streibel, Thorsten; Arteaga-Salas, Jose Manuel et al. (2015): Particulate matter from both heavy fuel oil and diesel fuel shipping emissions show strong biological effects on human lung cells at realistic and comparable in vitro exposure conditions. In: *PLoS one* 10 (6), e0126536. DOI: 10.1371/journal.pone.0126536.

Ohlwein, S.; Hennig, F.; Lucht, S.; Schmidt, B.; Eisele, L.; Arendt, M. et al. (2021): Air Pollution and Polyclonal Elevation of Serum Free Light Chains: An Assessment of Adaptive Immune Responses in the Prospective Heinz Nixdorf Recall Study. In: *Environ Health Perspect* 129 (2), S. 27004. DOI: 10.1289/ehp7164.

Ohlwein, Simone; Kappeler, Ron; Kutlar Joss, Meltem; Künzli, Nino; Hoffmann, Barbara (2019): Health effects of ultrafine particles: a systematic literature review update of epidemiological evidence. In: *International journal of public health* 64 (4), S. 547–559. DOI: 10.1007/s00038-019-01202-7.

Olstrup, H.; Johansson, C.; Forsberg, B.; Åström, C. (2019): Association between Mortality and Short-Term Exposure to Particles, Ozone and Nitrogen Dioxide in Stockholm, Sweden. In: *Int J Environ Res Public Health* 16 (6). DOI: 10.3390/ijerph16061028.

Oravisjärvi, Kati; Pietikäinen, Mari; Ruuskanen, Juhani; Rautio, Arja; Voutilainen, Arto; Keiski, Riitta L. (2011): Effects of physical activity on the deposition of traffic-related particles into the human lungs in silico. In: *The Science of the total environment* 409 (21), S. 4511–4518. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.07.020.

Otten, Daniëlle; Ernst, Mareike; Werner, Antonia M.; Tibubos, Ana N.; Reiner, Iris; Brähler, Elmar et al. (2022): Depressive symptoms predict the incidence of common chronic diseases in women and men in a representative community sample. In: *Psychological medicine* 53 (9), S. 1–9. DOI: 10.1017/S0033291722000861.

Peralta, A. A.; Schwartz, J.; Gold, D. R.; Vonk, J. M.; Vermeulen, R.; Gehring, U. (2022): Quantile regression to examine the association of air pollution with subclinical atherosclerosis in an adolescent population. In: *Environ Int* 164, S. 107285. DOI: 10.1016/j.envint.2022.107285.

Pilz, V.; Wolf, K.; Breitner, S.; Ruckerl, R.; Koenig, W.; Rathmann, W. et al. (2018): C-reactive protein (CRP) and long-term air pollution with a focus on ultrafine particles. In: *Int J Hyg Environ Health* 221 (3), S. 510–518. DOI: 10.1016/j.ijheh.2018.01.016.

Podrug, Mario; Šunjić, Borna; Koren, Pjero; Đogaš, Varja; Mudnić, Ivana; Boban, Mladen; Jerončić, Ana (2023): What Is the Smallest Change in Pulse Wave Velocity Measurements That Can Be Attributed to Clinical Changes in Arterial Stiffness with Certainty: A Randomized Cross-Over Study. In: *Journal of cardiovascular development and disease* 10 (2). DOI: 10.3390/jcdd10020044.

- Pond, Zachari A.; Saha, Provat K.; Coleman, Carver J.; Presto, Albert A.; Robinson, Allen L.; Arden Pope III, C. (2022): Mortality risk and long-term exposure to ultrafine particles and primary fine particle components in a national U.S. Cohort. In: *Environ Int* 167, S. 107439. DOI: 10.1016/j.envint.2022.107439.
- Riley, Karie; Cook, Rich; Carr, Edward; Manning, Bryan (2021): A Systematic Review of The Impact of Commercial Aircraft Activity on Air Quality Near Airports. In: *City and environment interactions* 11. DOI: 10.1016/j.cacint.2021.100066.
- Rivas, I.; Vicens, L.; Basagaña, X.; Tobías, A.; Katsouyanni, K.; Walton, H. et al. (2021): Associations between sources of particle number and mortality in four European cities. In: *Environ Int* 155, S. 106662. DOI: 10.1016/j.envint.2021.106662.
- Rizza, V.; Stabile, L.; Vistocco, D.; Russi, A.; Pardi, S.; Buonanno, G. (2019): Effects of the exposure to ultrafine particles on heart rate in a healthy population. In: *Sci Total Environ* 650 (Pt 2), S. 2403–2410. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.09.385.
- Romero Starke, Karla; Hegewald, Janice; Schulz, Andreas; Garthus-Niegel, Susan; Nübling, Matthias; Wild, Philipp S. et al. (2020a): Cardiovascular health outcomes of mobbing at work: results of the population-based, five-year follow-up of the Gutenberg health study. In: *Journal of occupational medicine and toxicology (London, England)* 15, S. 15. DOI: 10.1186/s12995-020-00266-z.
- Romero Starke, Karla; Petereit-Haack, Gabriela; van der Schubert, Melanie; Kämpf, Daniel; Schliebner, Alexandra; Hegewald, Janice; Seidler, Andreas (2020b): The Age-Related Risk of Severe Outcomes Due to COVID-19 Infection: A Rapid Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. In: *International journal of environmental research and public health* 17 (16). DOI: 10.3390/ijerph17165974.
- Rossnagel, K.; Jankowiak, S.; Liebers, F.; Schulz, A.; Wild, P.; Arnold, N. et al. (2022): Long working hours and risk of cardiovascular outcomes and diabetes type II: five-year follow-up of the Gutenberg Health Study (GHS). In: *International archives of occupational and environmental health* 95 (1), S. 303–312. DOI: 10.1007/s00420-021-01786-9.
- Roswall, Nina; Poulsen, Aslak Harbo; Hvidtfeldt, Ulla Arthur; Hendriksen, Peter Fjeldstad; Boll, Katja; Halkjær, Jytte et al. (2023): Exposure to ambient air pollution and lipid levels and blood pressure in an adult, Danish cohort. In: *Environ Res* 220, S. 115179. DOI: 10.1016/j.envres.2022.115179.
- Rückerl, Regina; Hampel, Regina; Breitner, Susanne; Cyrus, Josef; Kraus, Ute; Carter, Jackie et al. (2014): Associations between ambient air pollution and blood markers of inflammation and coagulation/fibrinolysis in susceptible populations. In: *Environment International* 70, S. 32–49. DOI: 10.1016/j.envint.2014.05.013.
- Rückerl, Regina; Schneider, Alexandra; Hampel, Regina; Breitner, Susanne; Cyrus, Josef; Kraus, Ute et al. (2016): Association of novel metrics of particulate matter with vascular markers of inflammation and coagulation in susceptible populations -results from a panel study. In: *Environmental Research* 150, S. 337–347. DOI: 10.1016/j.envres.2016.05.037.
- Samoli, Evangelia; Andersen, Zorana Jovanovic; Katsouyanni, Klea; Hennig, Frauke; Kuhlbusch, Thomas A. J.; Bellander, Tom et al. (2016): Exposure to ultrafine particles and respiratory hospitalisations in five European cities. In: *The European respiratory journal* 48 (3), S. 674–682. DOI: 10.1183/13993003.02108-2015.
- Schikowski, Tamara; Vossoughi, Mohammad; Vierkötter, Andrea; Schulte, Thomas; Teichert, Tom; Sugiri, Dorothee et al. (2015): Association of air pollution with cognitive functions and its modification by APOE gene variants in elderly women. In: *Environmental Research* 142, S. 10–16. DOI: 10.1016/j.envres.2015.06.009.
- Schlax, Jasmin; Jünger, Claus; Beutel, Manfred E.; Münzel, Thomas; Pfeiffer, Norbert; Wild, Philipp et al. (2019): Income and education predict elevated depressive symptoms in the general population:

results from the Gutenberg health study. In: *BMC public health* 19 (1), S. 430. DOI: 10.1186/s12889-019-6730-4.

Schneider, Alexandra; Hampel, Regina; Ibaldo-Mulli, Angela; Zareba, Wojciech; Schmidt, Georg; Schneider, Raphael et al. (2010): Changes in deceleration capacity of heart rate and heart rate variability induced by ambient air pollution in individuals with coronary artery disease. In: *Particle and fibre toxicology* 7, S. 29. DOI: 10.1186/1743-8977-7-29.

Schraufnagel, Dean E. (2020): The health effects of ultrafine particles. In: *Experimental & molecular medicine* 52 (3), S. 311–317. DOI: 10.1038/s12276-020-0403-3.

Schwarz, Maximilian; Schneider, Alexandra; Cyrus, Josef; Bastian, Susanne; Breitner, Susanne; Peters, Annette (2023): Impact of Ambient Ultrafine Particles on Cause-Specific Mortality in Three German Cities. In: *Am J Respir Crit Care Med* 207 (10), S. 1334–1344. DOI: 10.1164/rccm.202209-1837OC.

Seidler, Andreas; Hegewald, Janice; Seidler, Anna Lene; Schubert, Melanie; Wagner, Mandy; Dröge, Patrik et al. (2017): Association between aircraft, road and railway traffic noise and depression in a large case-control study based on secondary data. In: *Environmental Research* 152, S. 263–271. DOI: 10.1016/j.envres.2016.10.017.

Seidler, Andreas; Nußbaumer-Streit, Barbara; Apfelbacher, Christian; Zeeb, Hajo (2021): Rapid Reviews in Zeiten von COVID-19 – Erfahrungen im Zuge des Kompetenznetzes Public Health zu COVID-19 und Vorschlag eines standardisierten Vorgehens. In: *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 83 (3), S. 173–179. DOI: 10.1055/a-1380-0926.

Seidler, Andreas; Schubert, Melanie; Freiberg, Alice; Drössler, Stephanie; Hussenoeder, Felix S.; Conrad, Ines et al. (2022): Psychosocial Occupational Exposures and Mental Illness. In: *Deutsches Arzteblatt international* 119 (42), S. 709–715. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0295.

Seidler, Andreas; Wagner, Mandy; Schubert, Melanie; Dröge, Patrik; Pons-Kühnemann, Jörn; Swart, Enno et al. (2016): Myocardial Infarction Risk Due to Aircraft, Road, and Rail Traffic Noise. In: *Deutsches Arzteblatt international* 113 (24), S. 407–414. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0407.

Seidler, Anna Lene; Hegewald, Janice; Schubert, Melanie; Weihofen, Verena Maria; Dröge, Mandy W.; Swart, Enno et al. (2018): The effect of aircraft, road, and railway traffic noise on stroke. Results of a case-control study based on secondary data. In: *Noise & health*. DOI: 10.4103/nah.NAH_7_18.

Sinharay, R.; Gong, J.; Barratt, B.; Ohman-Strickland, P.; Ernst, S.; Kelly, F. J. et al. (2018): Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age-matched healthy controls: a randomised, crossover study. In: *Lancet* 391 (10118), S. 339–349. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)32643-0.

Sinning, Christoph; Wild, Philip S.; Echevarria, Francisco M. Ojeda; Wilde, Sandra; Schnabel, Renate; Lubos, Edith et al. (2011): Sex differences in early carotid atherosclerosis (from the community-based Gutenberg-Heart Study). In: *The American journal of cardiology* 107 (12), S. 1841–1847. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.02.318.

Soldevila, N.; Vinyoles, E.; Tobias, A.; Banegas, J. R.; La Sierra, A. de; Gorostidi, M. et al. (2020): How do ultrafine particles in urban air affect ambulatory blood pressure? In: *J Hypertens* 38 (5), S. 845–849. DOI: 10.1097/hjh.0000000000002343.

Sørensen, M.; Poulsen, A. H.; Hvidtfeldt, U. A.; Frohn, L. M.; Ketzler, M.; Christensen, J. H. et al. (2022): Exposure to source-specific air pollution and risk for type 2 diabetes: a nationwide study covering Denmark. In: *Int J Epidemiol*. DOI: 10.1093/ije/dyac040.

Stafoggia, M.; Schneider, A.; Cyrus, J.; Samoli, E.; Andersen, Z. J.; Bedada, G. B. et al. (2017): Association Between Short-term Exposure to Ultrafine Particles and Mortality in Eight European Urban Areas. In: *Epidemiology* 28 (2), S. 172–180. DOI: 10.1097/ede.0000000000000599.

- Stone, Vicki; Miller, Mark R.; Clift, Martin J. D.; Elder, Alison; Mills, Nicholas L.; Møller, Peter et al. (2017): Nanomaterials Versus Ambient Ultrafine Particles: An Opportunity to Exchange Toxicology Knowledge. In: *Environmental health perspectives* 125 (10), S. 106002. DOI: 10.1289/EHP424.
- Sunyer, Jordi; Esnaola, Mikel; Alvarez-Pedrerol, Mar; Forns, Joan; Rivas, Ioar; López-Vicente, Mònica et al. (2015): Association between traffic-related air pollution in schools and cognitive development in primary school children: a prospective cohort study. In: *PLoS medicine* 12 (3), e1001792. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001792.
- Sunyer, Jordi; Suades-González, Elisabet; García-Esteban, Raquel; Rivas, Ioar; Pujol, Jesús; Alvarez-Pedrerol, Mar et al. (2017): Traffic-related Air Pollution and Attention in Primary School Children: Short-term Association. In: *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 28 (2), S. 181–189. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000603.
- Swart, E.; Gothe, H.; Geyer, S.; Jaunzeme, J.; Maier, B.; Grobe, T. G.; Ihle, P. (2015): Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen. In: *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 77 (2), S. 120–126. DOI: 10.1055/S-0034-1396815.
- Swart, Enno; Stallmann, Christoph; Schimmelpfennig, Maria; Feißel, Annemarie; March, Stefanie (2018): Gutachten zum Einsatz von Sekundärdaten für die Forschung zu Arbeit und Gesundheit. 1. Auflage. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.
- Thurston, George D.; Kipen, Howard; Annesi-Maesano, Isabella; Balmes, John; Brook, Robert D.; Cromar, Kevin et al. (2017): A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. In: *The European respiratory journal* 49 (1). DOI: 10.1183/13993003.00419-2016.
- Tobías, Aurelio; Rivas, Ioar; Reche, Cristina; Alastuey, Andrés; Rodríguez, Sergio; Fernández-Camacho, Rocío et al. (2018): Short-term effects of ultrafine particles on daily mortality by primary vehicle exhaust versus secondary origin in three Spanish cities. In: *Environ Int* 111, S. 144–151. DOI: 10.1016/j.envint.2017.11.015.
- Turner, A.; Brokamp, C.; Wolfe, C.; Reponen, T.; Ryan, P. (2021): Personal exposure to average weekly ultrafine particles, lung function, and respiratory symptoms in asthmatic and non-asthmatic adolescents. In: *Environ Int* 156, S. 106740. DOI: 10.1016/j.envint.2021.106740.
- Vallabani NVS, Gruzieva O, Elihn K, Juárez-Facio AT, Steimer SS, Kuhn J, Silvergren S, Portugal J, Piña B, Olofsson U, Johansson C, Karlsson HL. Toxicity and health effects of ultrafine particles: Towards an understanding of the relative impacts of different transport modes. *Environ Res.* 2023 Aug 15;231(Pt 2):116186. doi: 10.1016/j.envres.2023.116186. Epub 2023 May 22. PMID: 37224945.
- van Nunen, E.; Hoek, G.; Tsai, M. Y.; Probst-Hensch, N.; Imboden, M.; Jeong, A. et al. (2021): Short-term personal and outdoor exposure to ultrafine and fine particulate air pollution in association with blood pressure and lung function in healthy adults. In: *Environ Res* 194, S. 110579. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110579.
- Viher Hrženjak, V.; Kukec, A.; Eržen, I.; Stanimirović, D. (2020): Effects of Ultrafine Particles in Ambient Air on Primary Health Care Consultations for Diabetes in Children and Elderly Population in Ljubljana, Slovenia: A 5-Year Time-Trend Study. In: *Int J Environ Res Public Health* 17 (14). DOI: 10.3390/ijerph17144970.
- Voss, S.; Schneider, A.; Huth, C.; Wolf, K.; Markevych, I.; Schwettmann, L. et al. (2021): Long-term exposure to air pollution, road traffic noise, residential greenness, and prevalent and incident metabolic syndrome: Results from the population-based KORA F4/FF4 cohort in Augsburg, Germany. In: *Environ Int* 147, S. 106364. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106364.

- Wang, T.; Han, Y.; Li, H.; Wang, Y.; Xue, T.; Chen, X. et al. (2021): Changes in bioactive lipid mediators in response to short-term exposure to ambient air particulate matter: A targeted lipidomic analysis of oxylipin signaling pathways. In: *Environ Int* 147, S. 106314. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106314.
- Weichenthal, S.; Bai, L.; Hatzopoulou, M.; van Ryswyk, K.; Kwong, J. C.; Jerrett, M. et al. (2017a): Long-term exposure to ambient ultrafine particles and respiratory disease incidence in Toronto, Canada: a cohort study. In: *Environ Health* 16 (1), S. 64. DOI: 10.1186/s12940-017-0276-7.
- Weichenthal, S.; Lavigne, E.; Valois, M. F.; Hatzopoulou, M.; van Ryswyk, K.; Shekarrizfard, M. et al. (2017b): Spatial variations in ambient ultrafine particle concentrations and the risk of incident prostate cancer: A case-control study. In: *Environ Res* 156, S. 374–380. DOI: 10.1016/j.envres.2017.03.035.
- Weichenthal, S.; Olaniyan, T.; Christidis, T.; Lavigne, E.; Hatzopoulou, M.; van Ryswyk, K. et al. (2020): Within-city Spatial Variations in Ambient Ultrafine Particle Concentrations and Incident Brain Tumors in Adults. In: *Epidemiology* 31 (2), S. 177–183. DOI: 10.1097/ede.0000000000001137.
- Wessels, Anton; Birmili, Wolfram; Albrecht, Catrin; Hellack, Bryan; Jermann, Erich; Wick, Gabriele et al. (2010): Oxidant generation and toxicity of size-fractionated ambient particles in human lung epithelial cells. In: *Environmental science & technology* 44 (9), S. 3539–3545. DOI: 10.1021/es9036226.
- WHO (2018): Air pollution and child health. Prescribing clean air.
- WHO Air Quality Database 2021.
- Wild, Philipp S.; Sinning, Christoph R.; Roth, Alexander; Wilde, Sandra; Schnabel, Renate B.; Lubos, Edith et al. (2010): Distribution and categorization of left ventricular measurements in the general population: results from the population-based Gutenberg Heart Study. In: *Circulation. Cardiovascular imaging* 3 (5), S. 604–613. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.911933.
- Wing, S. E.; Larson, T. V.; Hudda, N.; Boonyarattaphan, S.; Del Rosario, I.; Fruin, S.; Ritz, B. (2022): Aircraft noise and vehicle traffic-related air pollution interact to affect preterm birth risk in Los Angeles, California. In: *Sci Total Environ* 829, S. 154678. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.154678.
- Wing, Sam E.; Larson, Timothy V.; Hudda, Neelakshi; Boonyarattaphan, Sarunporn; Fruin, Scott; Ritz, Beate (2020): Preterm Birth among Infants Exposed to in Utero Ultrafine Particles from Aircraft Emissions. In: *Environmental health perspectives* 128 (4), S. 47002. DOI: 10.1289/EHP5732.
- Wolf, Kathrin; Popp, Anita; Schneider, Alexandra; Breitner, Susanne; Hampel, Regina; Rathmann, Wolfgang et al. (2016): Association Between Long-term Exposure to Air Pollution and Biomarkers Related to Insulin Resistance, Subclinical Inflammation, and Adipokines. In: *Diabetes* 65 (11), S. 3314–3326. DOI: 10.2337/db15-1567.
- Woodruff, Tracey J.; Sutton, Patrice (2014): The Navigation Guide systematic review methodology: a rigorous and transparent method for translating environmental health science into better health outcomes. In: *Environmental health perspectives* 122 (10), S. 1007–1014. DOI: 10.1289/ehp.1307175.
- Wu, A. H.; Fruin, S.; Larson, T. V.; Tseng, C. C.; Wu, J.; Yang, J. et al. (2021): Association between Airport-Related Ultrafine Particles and Risk of Malignant Brain Cancer: A Multiethnic Cohort Study. In: *Cancer Res* 81 (16), S. 4360–4369. DOI: 10.1158/0008-5472.Can-21-1138.
- Yao, Y.; Chen, X.; Chen, W.; Wang, Q.; Fan, Y.; Han, Y. et al. (2021): Susceptibility of individuals with chronic obstructive pulmonary disease to respiratory inflammation associated with short-term exposure to ambient air pollution: A panel study in Beijing. In: *Sci Total Environ* 766, S. 142639. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.142639.
- Yu, Z.; Koppelman, G. H.; Hoek, G.; Kerckhoffs, J.; Vonk, J. M.; Vermeulen, R.; Gehring, U. (2021): Ultrafine particles, particle components and lung function at age 16 years: The PIAMA birth cohort study. In: *Environ Int* 157, S. 106792. DOI: 10.1016/j.envint.2021.106792.

Yu, Zhebin; Koppelman, Gerard H.; Boer, Jolanda M. A.; Hoek, Gerard; Kerckhoffs, Jules; Vonk, Judith M. et al. (2022): Ambient ultrafine particles and asthma onset until age 20: The PIAMA birth cohort. In: *Environ Res* 214 (Pt 1), S. 113770. DOI: 10.1016/j.envres.2022.113770.

Zeeb, Hajo; Ahrens, Wolfgang; Haug, Ulrike; Grabenhenrich, Linus; Pigeot, Iris (2021): Epidemiologische Ansätze zur Klärung wichtiger Forschungsfragen zu COVID-19 – eine Übersicht. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 64 (9), S. 1076–1083. DOI: 10.1007/s00103-021-03378-x.

Zeeb, Hajo; Hegewald, Janice; Schubert, Melanie; Wagner, Mandy; Dröge, Patrik; Swart, Enno; Seidler, Andreas (2017): Traffic noise and hypertension - results from a large case-control study. In: *Environ Res* 157, S. 110–117. DOI: 10.1016/j.envres.2017.05.019.

Zhang, S.; Mwiberi, S.; Pickford, R.; Breitner, S.; Huth, C.; Koenig, W. et al. (2021): Longitudinal associations between ambient air pollution and insulin sensitivity: results from the KORA cohort study. In: *Lancet Planet Health* 5 (1), e39-e49. DOI: 10.1016/s2542-5196(20)30275-8.

Zhang, Zefei; Zhang, Huilin; Yang, Liu; Chen, Xingyi; Norbäck, Dan; Zhang, Xin (2022): Associations between outdoor air pollution, ambient temperature and fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) in university students in northern China - A panel study. In: *Environmental Research* 212 (Pt C), S. 113379. DOI: 10.1016/j.envres.2022.113379.

Zimmermann, Elias Josef; Candeias, Joana; Gawlitta, Nadine; Bisig, Christoph; Binder, Stephanie; Pantzke, Jana et al. (2023): Biological impact of sequential exposures to allergens and ultrafine particle-rich combustion aerosol on human bronchial epithelial BEAS-2B cells at the air liquid interface. In: *J of Applied Toxicology* 43 (8), S. 1225–1241. DOI: 10.1002/jat.4458.