

Gesamtstellungnahme der WQS – UFP zum Studiendesign Wirkungsstudie

Mitglieder der WQS

Emanuel Fleuti	Flughafen Zürich AG
Prof. Dr. med. David Groneberg	Goethe-Universität Frankfurt
Dr. Martin Gysel-Beer	Paul-Scherrer-Institut Villigen
Prof. Dr. Hackenberg	Universitätsklinikum Würzburg
Prof. Dr. Christian Hasse	Technische Universität Darmstadt
Prof. Dr. Andreas Held	Technische Universität Berlin
Dr. Bryan Hellack	Umweltbundesamt
Prof. Dr. med. Wolfgang Hoffmann	Universitätsmedizin Greifswald
Dr. Anke Kniffka	Deutscher Wetterdienst
Theo Rindlisbacher	Bundesamt für Zivilluftfahrt
Prof. Dr. Dr. H.-Erich Wichmann	vormals Helmholtz-Zentrum München

Inhalt

1	Überblick	3
2	Bewertung des Berichts	5
2.1	Hinweise zum ersten Entwurf	5
2.2	Bewertung durch die WQS	8
3	Empfehlungen der WQS an das FFR	10
3.1	Bewertung der Studienmodule nach unterschiedlichen Kriterien	10
3.2	Bewertung der einzelnen Studienmodule	12
3.2.1	TOX	12
3.2.2	ZEI	12
3.2.3	PAN	13
3.2.4	KOH	13
3.2.5	SEK	14
3.2.6	KIN	14
3.3	Weitere Empfehlungen	14
	Anhang	16
	Anhang A: Antwortdokument des Konsortiums	17

1 Überblick

Zur wissenschaftlichen Arbeitsweise gehört es, Methoden und Ergebnisse von Dritten überprüfen zu lassen. Für die UFP-Studie übernimmt diese Funktion ein unabhängiges Gremium, das alle Studienteile bereits seit der Ausschreibungsphase begleitet: die externe wissenschaftliche Qualitätssicherung (WQS). Die Aufgabe der WQS ist es, die Methoden, ihre Anwendbarkeit in den Studien sowie deren Angemessenheit kritisch zu überprüfen. Die WQS konstituierte sich auf ihrer Auftaktsitzung am 25.08.2021 und hat sich in der Folge eine eigene Geschäftsordnung gegeben. Die WQS wird zwar vom Koordinierungsrat berufen und arbeitet eng mit dem Konsortium und den Gremien des FFR zusammen, agiert darüber hinaus allerdings vollkommen unabhängig.

Zu den Aufgaben der WQS zählt es, Stellungnahmen zu Berichtsentwürfen sowie zu den finalen Berichten des Auftragnehmers zu erstellen. Der Auftragnehmer wiederum ist verpflichtet, die Hinweise der WQS hinsichtlich des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns zu berücksichtigen und im Fall einer Nichtbeachtung ausführlich fachlich zu begründen, warum der Empfehlung nicht gefolgt wird.

Der erste Entwurf des Berichts **„Erstellung eines Studiendesigns zur Entwicklung einer UFP-Wirkungsstudie sowie eines entsprechenden Datenmanagementkonzepts“** (Hoffmann et al. 2023) wurde im September 2023 in erster Fassung vom Konsortium¹ an das FFR gesendet. Anschließend wurde die WQS informiert, sichtete den Bericht und tagte im November 2023, um dem Konsortium anschließend eine erste Stellungnahme zuzusenden. Daraufhin hatte das Konsortium die Möglichkeit die Hinweise der WQS einzuarbeiten oder Stellung zu nehmen. Folgend auf diese Iteration erhielt das FFR am 06. Dezember 2023 den finalen Berichtsentwurf, auf welchen sich diese finale Stellungnahme der WQS nun bezieht.

Der Bericht zum Design einer UFP-Wirkungsstudie wurde von der WQS basierend auf der Leistungsbeschreibung² bewertet, welche folgende Arbeitspakete (APs) umfasste:

AP 1.1: Recherche, Auswertung und Einordnung aktueller epidemiologischer, toxikologischer und sonstiger umweltmedizinischer Studien

AP 1.2: Hypothesenbildung und Entwicklung eines Wirkmodells

AP 2: Ausarbeitung von Kurzsteckbriefen für verschiedene mögliche Studienmodule einer Wirkungsstudie unter Berücksichtigung unterschiedlicher Disziplinen, Endpunkte und ggf. auch unterschiedlicher Untersuchungsgruppen

AP 3: Anforderungen an das Messen und Modellieren der UFP Exposition

AP 4: Priorisierung des nachfolgenden Studiendesigns anhand der Modul-Steckbriefe

AP 5: Designausarbeitung und Reflexion

AP 6: Vorschläge für eine Wissenschaftliche Studienleitung und Ergebnissynthese

AP 7: Vorschläge für ein Datenmanagement

AP 8: Berichtslegung

Bei der Bewertung orientierte sich die WQS an folgenden Leitfragen gemäß der Geschäftsordnung (§ 6 Bewertungskriterien³):

¹ 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

² <https://www.ultrafeinstaub-studie.de/de/ueber-die-studie/downloads/>

³ <https://www.ultrafeinstaub-studie.de/de/ueber-die-studie/downloads/>

- (1) Ist davon auszugehen, dass das Vorgehen des Konsortiums den in der Ausschreibung bzw. im weiteren Studienfortgang gemeinsam definierten Zielvorgaben entspricht? Wurden die vorgesehenen Methoden angewendet und wurden die verabredeten Zwischenziele erreicht?
- (2) Entspricht das Vorgehen des Konsortiums dem aktuellen Stand der Wissenschaft?
- (3) Sind eventuelle Modifikationen schlüssig und überzeugend begründet?
- (4) Ist die Darstellung der Ergebnisse in sich konsistent und ist die Herleitung ausreichend belegt?
- (5) Besteht aus Sicht der WQS vor dem Hintergrund dieser Fragestellungen Handlungsbedarf zur Überarbeitung seitens des Konsortiums? Wenn ja, wie sollte dieser grob umgesetzt werden?

Im ersten Abschnitt dieser Gesamtstellungnahme (Kapitel 2) befindet sich die Bewertung des Berichts hinsichtlich der einzelnen Arbeitspakete. Die WQS kommt insgesamt zu dem Ergebnis, dass das Konsortium die in der Leistungsbeschreibung geforderten Untersuchungsleistungen umfänglich adressiert hat. Auf die Anmerkungen und Fragen der WQS zum ersten Entwurfsbericht ist das Konsortium hinreichend eingegangen. Damit kann der finale Bericht als Grundlage für den weiteren Prozess des Designs einer UFP-Wirkungsstudie verwendet werden.

Im zweiten Abschnitt dieser Gesamtstellungnahme (Kapitel 3) folgt zusätzlich eine Bewertung von Vor- und Nachteilen der einzelnen vorgeschlagenen Module sowie eine Sammlung von Empfehlungen zur Erstellung der Leistungsbeschreibung durch die WQS an das FFR.

Die finale Stellungnahme wird dem FFR Arbeitskreis UFP sowie dem Koordinierungsrat zugestellt. Die noch offenen Punkte können im Zuge der Ausschreibung bzw. Bearbeitung der Wirkungsstudie berücksichtigt werden.

2 Bewertung des Berichts

2.1 Hinweise zum ersten Entwurf

Bei der Sichtung des ersten Entwurfsberichts ergaben sich im Einzelnen folgende Hinweise, Probleme und Fragestellungen:

Einleitung

- In der Zusammenfassung werden Fragestellungen A-D und F beschrieben; eine Fragestellung E fehlt (nur Typo)?
- Eine Fragestellung hinsichtlich “Welche Partikel (Größe, Anzahl, Beschaffenheit) führen zu welchen Arten gesundheitlicher Risiken?” wäre zu begrüßen
- Es sollte stärker herausgearbeitet werden, welche Partikel/ -arten oder andere Charakteristika bzgl. der Gesundheit relevant sind (Größe, Beschaffenheit, flüchtig/ nicht-flüchtig)

Literaturrecherche und Hypothesenbildung (AP 1)

- Aufgrund der beschränkten Studienlage ist AP 1 wohl kaum zu erfüllen. Ein Modell zwischen UFP und Gesundheitswirkung, bei welchem Zuordnungen zu Wirkungsmechanismen gemacht werden sollen, müsste von Differenzierungen über die Art der UFP Partikel in der Belastung ausgehen können (z.B. feste Partikel, dabei z.B.: amorpher oder kristalliner Russ; Partikel, welche als „trojanisches Pferd“ wirken können, Wasser(un)löslichkeit, Tröpfchenpartikel etc.). All diese UFP werden in Partikelzählern ohne Zusatzeinrichtungen undifferenziert gezählt. Eine hohe oder tiefe Anzahlkonzentration von UFP ohne Spezifizierung sagt in Studien noch wenig aus über deren Gefährlichkeit, weil die Anzahlkonzentration alleine nicht mit der Gesundheitswirkung korrelieren muss. Auch wenn Quantifizierungen schwierig sein werden, so ist zumindest als qualitatives Resultat von Wirkungsstudien für die Maßnahmensseite von entscheidender Bedeutung, wo die besonders großen Hebel sind, um gesundheitliche Belastungen durch UFP zu reduzieren (welche Elemente machen besonders viel aus?)

Literaturrecherche:

- Auswertung und Einordnung der identifizierten Literatur erfolgt nur sehr knapp. Es sollte in den Steckbriefen und weiteren Kapiteln stärker Bezug auf die Literatur genommen werden.
- Zwei toxikologische Studien an UFP direkt aus Düsentriebwerken wurden in der Auslegung nicht betrachtet (Jonsdottir et al. 2019⁴; Delaval et al. 2022⁵). Lassen sich daraus Schlüsse für die Verfeinerung des Studiendesigns ziehen?
- Beim Wirkmodell liegt der Schwerpunkt auf dem Pfad über die Lunge und bei den toxikologischen Studien entsprechend auf Lungenzellen. Für UFP steht auch der direkte Pfad Nase/Hirn im Fokus aktueller Forschung (siehe Beispiele im Anschluss). Es ist nicht

⁴ Jonsdottir, H. R., Delaval, M., Leni, Z., Keller, A., Brem, B. T., Siegerist, F., ... Geiser, M. (2019). Non-volatile particle emissions from aircraft turbine engines at ground-idle induce oxidative stress in bronchial cells. *Communications Biology*, 2(1), 90 (11 pp.). <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0332-7>

⁵ Delaval, M. N., Jonsdottir, H. R., Leni, Z., Keller, A., Brem, B. T., Siegerist, F., ... Geiser, M. (2022). Responses of reconstituted human bronchial epithelia from normal and health-compromised donors to non-volatile particulate matter emissions from an aircraft turbofan engine. *Environmental Pollution*, 307, 119521 (10 pp.). <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119521>

diskutiert, weshalb toxikologischen Studien an "olfactory mycosal"-Zellen nicht in Betracht gezogen werden (z.B. Kanninen et al. 2020⁶; Chew et al. 2020⁷).

Hypothesenbildung in 2.2 / Punkt 3:

- Es bestehen unterschiedliche Effekte zwischen verschiedenen UFP-Expositionsvariablen, z.B. unterschiedlichen Größenfraktionen (E). Bei der Belastungsstudie wird die Unterscheidung "flüchtig/nichtflüchtig" als Proxy für "löslich/unlöslich" zumindest teilweise in die Messungen sowie die Modellierungen einbezogen. Diese Unterscheidungen sind im Design der Wirkungsstudie vereinzelt erwähnt. Das ist ein Aspekt, der nach Möglichkeit eingebaut werden sollte. Dementsprechend im Design konsequent abzuklären, ob/wo das möglich ist.

Kurzsteckbriefe (AP 2, AP 3, AP 4)

Allgemeine Anmerkungen über verschiedene Steckbriefe hinweg:

- Zur quellspezifischen Zuordnung der UFP wird in verschiedenen Kurzsteckbriefen die Annahme getroffen, dass flughafenassoziierte UFP im Größenbereich < 20 nm zu finden sind. Soll dann die flughafenassoziierte UFP-Konzentration allein aus dieser Größenfraktion ermittelt werden? Gibt es andere Überlegungen zur quellspezifischen Zuordnung aus der Belastungsstudie, zum Beispiel aus der Messung flüchtiger und nicht-flüchtiger Partikelgrößenverteilungen oder der Modellierung?
- Es sollen Sensitivitätsanalysen ergänzt werden, u.a. zu den Streumaßen der Exposition etc.
- Die Datenerfordernisse sind nicht klar formuliert je Modul (Zeitliche und räumliche Auflösung, Modellierung/ Messung etc.). Eine Abstimmung mit dem Konsortium der Belastungsstudie ist erforderlich.
- Die Auswahl der Module im Gesamtkonzept ist detaillierter zu begründen, insb. im Hinblick auf das Wirkmodell sowie den Zusammenhang subklinischer Parameter und Gesundheitsendpunkte.

Zu 3.1.2 ZEI:

- Bitte um Rückmeldung zum Methodenvorschlag von Herrn Wichmann, dass die ZEI nicht nur Aussagen über Kurzeffekte in der gesamten Untersuchungsregion machen kann, sondern zusätzlich auch räumlich differenzierte Aussagen über die Risiken in der Region liefert. Relevante Aspekte sollten aufgenommen werden.

Zu 3.1.1 TOX:

- Begrüßt würde eine vertiefere Spezifizierung, gerade nach Größen, Mengen und Beschaffenheiten der UFP. Gerade bei der Frage nach der Variierung von UFP zeitlich und räumlich in der Flughafenumgebung könnte dies wichtig sein. Es erschließt sich nicht, warum gerade diese wichtigen Differenzierungen lediglich in einem "Add-on" sind.

Zu 3.1.3 PAN:

- Gruppen relevanter Vorerkrankungen im Add-on sollten definiert und in das Konzept aufgenommen werden. Dabei sollte auch dargestellt werden, welche Fallzahlen jeweils in der Studienregion realistisch sind. Es wäre zu prüfen, ob die Betrachtung von Gruppen mit

⁶ Kanninen KM, Lampinen R, Rantanen LM, et al. Olfactory cell cultures to investigate health effects of air pollution exposure: Implications for neurodegeneration. *Neurochem Int.* 2020;136:104729. doi:10.1016/j.neuint.2020.104729

⁷ Sweelin Chew, Natalia Kolosowska, Liudmila Saveleva, Tarja Malm, Katja M. Kanninen, Impairment of mitochondrial function by particulate matter: Implications for the brain, *Neurochemistry International*, Volume 135, 2020, 104694, ISSN 0197-0186, <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104694>

Vorerkrankungen lediglich als Add-on zu betrachten ist.

Gesamtkonzept (AP 5)

Die Vorteile der im Gesamtkonzept 1 oder 2 zusammengefassten Module werden nicht ausführlich begründet. Mit den drei beschriebenen Kriterien zur Wahl des Studiendesigns und der in Abb. 3 dargestellten Verortung der Module erschließt sich zum Beispiel nicht der Mehrwert der Kohortenstudien KOH und KIN gegenüber der Sekundärdatenbasierten Kohortenstudie SEK, wenn die Kurzzeiteffekte über die Panelstudie PAN und die Zeitreihenstudie ZEI abgedeckt werden.

Datenmanagementkonzept (AP 7)

Im zweiten Spiegelstrich ist u.a. von „Anonymisierung der Daten“ die Rede – diese Möglichkeit sollte man auf die SEK und ZEI beschränken – und wir uns gegen möglicherweise erfolgende Vorschläge von Datenschutz- oder Ethikseite bzgl. Anonymisierung in der KIN und PAN konsequent wehren. Durch Einschaltung einer qualifizierten Treuhandstelle kann für alle Auswertungen eine ausreichende Pseudonymisierung gewährleistet werden. Eine pseudonymisierte Datenmanagement-Architektur ermöglicht aber eine Wiederkontaktierung von ProbandInnen (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 alles im Falle einer Anonymisierung ausgeschlossen wäre.

Weitere einzelne Hinweise

Zum ersten Entwurf gab die WQS folgende einzelne Hinweise, welche sich auf den gesamten Entwurfsbericht bezogen:

- Für alle Module ist mit der Belastungsgruppe zu klären, mit welcher räumlichen und zeitlichen Auflösung die Modellierung der Gesamt-UFP Belastung und der UFP<20nm – Belastung geliefert werden kann.
- Im Konzept wird bei der Exposition stets von „UFP“ gesprochen und dann unterteilt in „Gesamt-UFP“ und „flughafenassoziierte UFP“, wobei letztere ausschließlich nach der Größe (< 20 nm) definiert werden. Auch in den bisher publizierten epidemiologischen Studien wurde lediglich die Größenverteilung der UFP betrachtet, nicht deren physikalische Beschaffenheit, chemische Zusammensetzung etc.
- Die Voraussetzungen für eine aussagekräftige Wirkungsstudie dürfte eine robuste Belastungsstudie sein. Es wäre daher von Vorteil, zu Beginn dieses Wirkungsstudienkonzepts die konkreten Anforderungen an die Belastungsstudie zu wiederholen. Was genau braucht die Wirkungsstudie von der Belastungsstudie in Bezug auf: räumliche Auflösung, zeitliche Dauer und Auflösung, inhaltliche Auflösung (Anzahl, Größen und Beschaffenheit der Schadstoffe, allen voran der UFP). Beim Aufführen dieser Basis-Anforderungen kann für jedes Studiendesign geprüft werden, ob die Resultate erreicht werden können. Der Begriff „UFP“ der durchwegs verwendet wird, dürfte für verschiedene Fragestellungen allein zu unscharf sein.
- Ein zentraler Punkt ist jeweils die Trennung der Effekte der UFP vom Flughafen von denjenigen aus dem Verkehr (und weiteren Quellen). Die Unterscheidung geschieht einerseits über die relative Stärke der kleinsten Größenfraktion (<20 nm), andererseits über die Modellresultate. Weitere Validierung dieser Auftrennung kann für die Teilstudien mit Exposition während der Studie teilweise über chemische Tracer erfolgen. Das ist auch so erwähnt als „Möglichkeit“, allerdings fehlt:
 - Welche Differenzierung von Quellen ist in den Modulen jeweils möglich?

- In welchen Studienelementen wäre der Gewinn eines gezielten Add-Ons besonders vielversprechend/wertvoll?
- Wie viele Kosten müsste man dafür abstellen?
- Die SEK, KIN und PAN bräuchten idealerweise räumlich nach einzelnen Wohnadressen aufgelöste, zeitlich tagesaufgelöste Expositionsparameter. Die Kalenderjahre, für die das möglich sein sollte, sollten auf jeden Fall für KIN und PAN alle prospektiven Jahre umfassen – zusätzlich im Falle der SEK auch möglichst viele Jahre in der Vergangenheit. Hierfür sind Modellierungen erforderlich, in die neben den vorhandenen Messungen als Ankerpunkte möglichst weitere expositionsrelevante Parameter eingehen, z.B. zeitliche Verteilung der Windrichtung, Niederschläge, Eigenschaften der Wohnumgebung, des Wohnhauses (?) etc. Daneben sollten die Verantwortlichen für die Wirkungsstudie in den Modulen KIN, PAN und KOH individuelle expositionsmodifizierende Faktoren, z.B. durchschnittliche tägliche Aufenthaltsdauer im Freien, körperliche Aktivitäten mit erhöhter Ventilation („regelmäßiges Joggen in der Nähe des Flugplatzes“) etc. erfassen und systematisch in die Expositionsbestimmung einbeziehen. Letzteres könnte bspw. durch Modellierung des Atemzeitvolumens und dessen räumlicher und zeitlicher Verteilung erfolgen – sodass im Modell möglichst genau die relevante Exposition abgebildet wird.

2.2 Bewertung durch die WQS

Das Konsortium ist in einem Antwortdokument (siehe Anhang A) auf die oben gelisteten Hinweise der WQS eingegangen und hat eine entsprechende Überarbeitung im finalen Bericht vorgenommen oder die Nicht-Umsetzung dargelegt und begründet.

Mit dem finalen Bericht „Erstellung eines Studiendesigns zur Entwicklung einer UFP-Wirkungsstudie sowie eines entsprechenden Datenmanagementkonzepts“ (Hoffmann et al. 2023, von November 2023) hat das Konsortium die in der Leistungsbeschreibung geforderten Untersuchungsleistungen aus Sicht der WQS umfänglich und hinreichend adressiert.

Der Bericht ist in sechs inhaltliche Kapitel gegliedert und beschreibt eine Vorgehensweise zur Untersuchung von Gesundheitseffekten im Zusammenhang mit ultrafeinen Partikeln (UFP) in der Region Flughafen Frankfurt/Main. Der Bericht umfasst 119 Seiten, davon 12 Seiten mit einem ausführlichen Literaturverzeichnis. Hierbei wurde zunächst eine Literaturrecherche durchgeführt und darauf aufbauend Hypothesen, Fragestellungen und ein Wirkmodell abgeleitet. Basierend auf dem Wirkmodell wurden 7 Kurzsteckbriefe für unterschiedliche Studiendesigns entwickelt, wobei sowohl kurzfristige als auch langfristige gesundheitliche Wirkungen auf unterschiedliche Bevölkerungsgruppen abgedeckt werden. Zusätzlich wurden ein Konzept zur wissenschaftlichen und organisatorischen Studienleitung und ein Datenmanagementkonzept zur Verarbeitung, Kommunikation und weiteren Nutzung der erhobenen und vorhandenen Daten und Ergebnisse beschrieben.

Das **AP 1** wurde durch Kapitel 2 „Literaturrecherche und Hypothesenbildung“ abgedeckt. Die Literaturrecherche aktueller Studien wird entsprechend der Leistungsbeschreibung umgesetzt. Die Hypothesenbildung und Entwicklung der Fragestellungen sind nachvollziehbar dargestellt.

Die Arbeiten zu **AP 2, AP 3 und AP 4** wurden in Kapitel 3 „Kurzsteckbriefe“ verschriftlicht. Die Vor- und Nachteile der einzelnen Module werden in den Kurzsteckbriefen dargestellt. Die Methoden der Studienmodule entsprechen dem aktuellen Stand der Forschung.

An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass AP 3 „Anforderungen an das Messen und Modellieren der UFP-Exposition“ aus Sicht der WQS, insbesondere im Hinblick auf die Abstimmung mit der Belastungsstudie, nicht hinreichend genau und schlüssig ausgearbeitet wurde. Da die hierfür notwendige Expertise im Konsortium der Belastungsstudie vertreten ist, wurde darauf verzichtet diese Arbeiten noch einmal

nachzufordern. Stattdessen wurden die entsprechenden Anforderungen für die einzelnen Module direkt zwischen WQS und Konsortium der Belastungsstudie diskutiert. Für die weiteren Arbeiten sieht die WQS noch offenen Klärungsbedarf bezüglich der Methoden zur Messung und Modellierung.

Das **AP 5** findet sich in Kapitel 4 „Gesamtkonzept“. Das Gesamtkonzept ist nachvollziehbar dargestellt. Aus Sicht der WQS erscheint das Konzept aus wissenschaftlicher Sicht sinnvoll und deckt das Wirkmodell hinreichend ab.

Das **AP 6** wird in Kapitel 5 „Wissenschaftliche Studienleitung“ beschrieben und erscheint ausreichend.

Das **AP 7** befindet sich in Kapitel 6 „Datenmanagementkonzept“. Das finale Konzept zum Datenmanagement ist durchdacht und angemessen.

Unter Berücksichtigung des o.g. Hinweises in Bezug auf AP3 kann der Bericht in Kombination mit einer noch zu erarbeitenden zusätzlichen Einschätzung der WQS zu den Anforderungen an das Messen und Modellieren der UFP-Exposition für den weiteren Prozess zur Entwicklung und Umsetzung einer UFP-Wirkungsstudie im FFR verwendet werden.

3 Empfehlungen der WQS an das FFR

3.1 Bewertung der Studienmodule nach unterschiedlichen Kriterien

Im Bericht zur Erstellung eines Studiendesigns für eine UFP-Wirkungsstudie ist bereits ein Gesamtkonzept als Vorschlag dargelegt. Unter anderem aufgrund der damit einhergehenden Kostenfolgen, ist eine Beauftragung genau dieses Konzepts aber nicht zwingend vorgesehen. Um besser zwischen den Vor- und Nachteilen verschiedener Module abwägen zu können, wurde die WQS von Seiten des FFR gebeten, die Module anhand verschiedener Kriterien zu bewerten. Die Reihenfolge der Kriterien ist keine Priorisierung, sondern rein zufällig. Je nachdem welches Kriterium stärker oder weniger stark gewichtet wird, hat dies entsprechende Folgen für die Auswahl der Module für ein Gesamtkonzept. Dies hängt von der Zielsetzung der Studie ab.

Die folgende Bewertung der Module erfolgt ausschließlich basierend auf der fachlichen Einschätzung und explizit ohne Berücksichtigung der Kostenfolgen.

	Kriterium	Priorisierung Module	Begründung (siehe Abschnitt 3.2 für weitere Details)
1	Erkenntnisgewinn, der nicht bereits über aktuell laufende, vergleichbare Studiendesigns an anderen Flughafenstandorten erreichbar ist	1._SEK	Diese 4 Module liefern neue Aussagen über Langzeitwirkungen (SEK Krankenkassendaten, KIN Gesundheitsmarker) bei Erwachsenen und Kindern sowie über Kurzzeitwirkungen bei Erwachsenen (ZEI Mortalität, PAN Gesundheitsmarker)
		2._ZEI	
		3._KIN	
4._PAN	Trotz der aktuell laufenden Kinderstudie BEAR in Berlin, würde die KIN in Frankfurt neue Erkenntnisse liefern, da in Frankfurt die Belastung vermutlich deutlich höher ist, es mehr Betroffene gibt und es auch keine Änderungssituation wie in Berlin (Flughafeneröffnung) gibt.		
		5._KOH	KOH kann ergänzende Aussagen zur Langzeitwirkung liefern, aber mit geringeren Erfolgsaussichten als SEK und KIN. Erwachsene wurden außerdem bereits häufiger betrachtet als Kinder. Für einen neuen Erkenntnisgewinn ist der Ansatz der KOH hier mit einigen tausend Probanden zu klein und zu kurz gedacht.
		6._TOX	Das Air-Liquid-Interface wurde bislang nur in wenigen Fällen genutzt und TOX betrachtet relevante Wirkungsmechanismen, die aber wenig zur direkten Verbesserung der epidemiologischen Aussagen beitragen. Für neue Erkenntnisse müsste deutlich größer aufgesetzte Grundlagenforschung beauftragt werden. Dies war aber laut Leistungsbeschreibung nicht gewünscht.
2	Erkenntnisgewinn über möglichst breite Teile der Bevölkerung	1._SEK	SEK erlaubt Aussagen über > 1 Mio. Versicherte in der Rhein-Main Region.
		2._ZEI	ZEI erlaubt Aussagen über > 1,7 Mio. Einwohner mit ca. 60.000 Todesfällen in der Rhein-Main Region.
		3._Restliche Module	Alle anderen Module haben zu niedrige Fallzahlen für dieses Kriterium.

	Kriterium	Priorisierung Module	Begründung (siehe Abschnitt 3.2 für weitere Details)
3	Erkenntnisgewinn für Institutionen, die für Festlegung von möglichen Immissionsgrenzwerten - und Immissionsrichtwerten zuständig sind	1._SEK 2._ZEI 3._Restliche Module	SEK und ZEI werden als die Module angesehen welche den größten Beitrag zu einer möglichen Ableitung von Grenzwerten leisten können. Die restlichen Module können ggf. zusätzliche Informationen liefern.
4	Erkenntnisgewinn, auf den weitere Module direkt aufbauen können müssen	1._SEK 2._ZEI 3._KIN 4._PAN	SEK und ZEI haben dieselbe Kernregion („Belastungsstreifen“) und können hier ihre Methodik zum räumlichen Vergleich aufeinander abstimmen. SEK und KIN bzw. ZEI und PAN können dieselbe Modellierung der Langzeitbelastung bzw. der Kurzzeitbelastung verwenden.
		5._KOH 6._TOX	KOH ergänzt Erkenntnisse aus SEK und KIN. TOX ergibt als Grundlage für alle anderen Module Sinn, müsste jedoch in ausreichender Größenordnung beauftragt werden und müsste zeitlich vor allen anderen Modulen abgeschlossen sein. Nur dann könnte sie zur vertiefenden Hypothesenbildung und/oder Expositionserfassung beitragen. Das hieße jedoch, dass alle anderen Module erst drei Jahre später starten könnten und ist deshalb nicht empfehlenswert. Dennoch könnte die TOX generell wichtige Hinweise über mögliche Wirkungsmechanismen liefern, welche die Interpretation der Ergebnisse von z.B. PAN und KIN unterstützen.
5	Abdecken eines möglichst großen Teils des Wirkmodells* (* Bewertet wurde dieses Kriterium durch die WQS nicht quantitativ nach der Anzahl der adressierten Wirkungen, sondern nach der Qualität der Aussage, welche ein Modul zu einer Wirkung liefern kann.)	1._KIN 2._PAN 3._SEK 4._ZEI	KIN und PAN liefern Erkenntnisse zu frühen gesundheitlichen Markern. (Marker, die zeitlich kurz nach einer Belastung mit UFP auftreten und gemessen werden können) SEK und ZEI liefern Erkenntnisse zu manifesten Erkrankungen und zu krankheitsspezifischer Mortalität.
		5._KOH 6._TOX	KOH ergänzt Langzeitwirkungen von SEK und KIN. Obwohl KOH die meisten Felder im Wirkmodell adressiert, ist es an dieser Stelle nicht priorisiert, da die statistische Power nicht ausreicht, die Wirkungen zu belegen. TOX liefert toxikologische Wirkungsdaten.
6	Quellenspezifischer Vergleich	1._TOX 2._KIN 3._PAN 4._SEK 5._ZEI	TOX liefert quellenspezifische toxikologische Wirkungsdaten. Kurzfristige Effekte in KIN und PAN können besser spezifischen Quellen und zeitlichen Expositionen zugeordnet werden. Durch die Kombination der 4 Module KIN, PAN, SEK, ZEI ist ein Vergleich der Assoziation der Gesundheitsparameter mit UFP > 20 nm (im Wesentlichen aus dem Kfz-Verkehr) und mit UFP < 20 nm (im Wesentlichen aus dem Flugverkehr) möglich. Zudem

	Kriterium	Priorisierung Module	Begründung (siehe Abschnitt 3.2 für weitere Details)
			sind in Kombination mit weiteren Luftschadstoffen quellenspezifische Aussagen möglich.
		6._KOH	KOH ergänzt quellenspezifische Aussagen von KIN.
7	Erkenntnisgewinn für spezifische Teile der Bevölkerung	1._KIN 2._PAN 3._KOH Rest liefert keine Erkenntnisse	
8	Über alle Kriterien hinweg betrachtet spricht sich die WQS für die folgende Gesamt-Priorisierung aus:	1._SEK 2._ZEI 3._KIN 4._PAN	Für die ausführlichere Bewertung der Module siehe 3.2.

3.2 Bewertung der einzelnen Studienmodule

3.2.1 TOX

Es gibt eine umfangreiche Literatur zu toxikologischen Effekten von UFP. Es ist offen, wie weit eine einzelne Methode, wie die hier vorgeschlagene, wesentliche neue Erkenntnisse beisteuern kann obgleich sie dem neusten wissenschaftlichen Stand entspricht. Zudem ist fraglich, inwiefern TOX eine direkte aussagekräftige Ergänzung zum besseren Verständnis der epidemiologischen Daten liefern kann. Darüber hinaus kann eine solche Studie auch unabhängig akquiriert und durchgeführt werden.

Die Durchführung des hier vorgeschlagenen Moduls wäre im Rahmen der Belastungsstudie parallel zu den detaillierten Belastungsmessungen sinnvoll gewesen. Falls sie in der Wirkungsstudie berücksichtigt werden soll, dann erscheinen die Vor- und Nachteile der Online- und Offlineansätze einigermaßen symmetrisch, weshalb man von "online mit add-on offline" einen Schritt zurück zu "online oder offline" gehen müsste. Bei "online" müsste man auch kontrollierte Manipulationen der Luftprobe wie z.B. Gasphasendenuder oder Thermodenuder in Betracht ziehen. Bei den Standorten müsste auch ein Verkehrsstandort einbezogen werden. Das Design müsste noch im Detail durchdacht werden.

3.2.2 ZEI

Ein Alleinstellungsmerkmal von ZEI ist die Betrachtung der Sterblichkeit (Gesamtmortalität, ursachenspezifische Mortalität).

Generell ist festzuhalten, dass die Zeitreihenanalyse zur Mortalität ein Standardverfahren der Umweltepidemiologie zu Kurzeffekten von Luftschadstoffen ist. Die Stärke dieser Analyseform ist, dass keinerlei individuelle Unterschiede zwischen den betroffenen Einwohnern der Stadt (Erkrankungen, Lebensstil, Alter, Geschlecht) berücksichtigt werden müssen, da jede Person an

verschiedenen Tagen „mit sich selbst“ verglichen wird: Die Sterbezahlen gestern, heute, morgen werden mit den Schadstoffkonzentrationen gestern, heute, morgen verglichen (evtl. mit ein paar Tagen Verzögerung), unter Berücksichtigung der Meteorologie. Die daraus folgende Exposition-Wirkungsbeziehung erlaubt dann eine Aussage zum akuten Sterberisiko durch die Exposition.

Die nationale und internationale Literatur zu dieser Thematik zeigt, dass die Verwendung aggregierter Daten auf Stadt- und Kreisebene ausreichend ist. So wird z.B. die Analyse für Millionenstädte wie Los Angeles oder New York durchgeführt, indem die Tagesmittelwerte (aggregiert für die ganze Stadt) mit den täglichen Sterbezahlen verglichen werden.

Da Daten auf Stadtteilebene für Frankfurt nicht vorliegen, ist davon auszugehen, dass die verwendete Vorgehensweise mit einer Ungenauigkeit hinsichtlich der individuellen Exposition behaftet sind. Das führt dazu, dass die gefundenen Exposition-Wirkungsbeziehungen wegen dieses Rauschens flacher werden, also die Stärke des tatsächlichen Zusammenhangs unterschätzen. Mit anderen Worten: wenn die Analyse mit den aggregierten Daten einen signifikanten Zusammenhang zeigt, ist dieser als real anzusehen, er unterschätzt aber tendenziell den tatsächlichen Zusammenhang. Umgekehrt: wenn kein Zusammenhang gefunden wird kann man daraus nicht schließen, dass kein Zusammenhang vorliegt.

Es ist aber möglich, durch die Analyse der betroffenen Kreise eine räumliche Differenzierung der Kurzeffekte zu erreichen. In Abhängigkeit von der Windrichtung gibt es erhebliche tagesweise Unterschiede in der Belastung der Bevölkerung durch UFP aus dem Flugverkehr. Dadurch können die Auswirkungen auf die tageweise Mortalität spezifisch analysiert werden. Ferner ist es möglich, durch Betrachtung von Kreisen mit hoher, mittlerer und niedriger UFP-Belastung Aussagen darüber zu machen, ab welcher Belastungshöhe ggf. Wirkungen auf die tageweise Mortalität auftreten.

Wichtig ist ferner, dass eine Kombination dieses Ansatzes mit entsprechenden Daten anderer Flughäfen möglich wäre. An zahlreichen deutschen und internationalen Flughäfen werden seit längerem UFP gemessen. Dort ließen sich ebenfalls mit vergleichbar überschaubarem Aufwand tägliche Mortalitätsdaten beschaffen.

3.2.3 PAN

Aus epidemiologischer Sicht sollte man sich auf eine begrenzte Zahl von Operationalisierungen der Exposition beschränken, weil andernfalls keine konfirmatorischen Hypothesentestungen möglich sind. Als „Such-Studie“ für die gesundheitlich relevantesten Eigenschaften der UFP wäre am ehesten die PAN (Panelstudie bei Erwachsenen) geeignet, in der geprüft werden könnte, mit welchem (von mehreren) Expositionsparametern die untersuchten kurzfristigen präklinischen Wirkungen am stärksten korrelieren. Auch die PAN wäre aber stärker in der Aussage, wenn man die aus Wirkungssicht interessierende („gesundheitlich relevante“) Exposition zuvor definieren würden, bspw. abgeleitet aus Literaturstudien – weil dann deren Effekt i.S. einer a priori-Hypothese geprüft werden könnte („Exposition X führt zur Erhöhung/Verminderung des präklinischen Markers Y“) – und die beobachtete Assoziation nur dann i.S. einer statistischen Signifikanz bewertet werden könnte (Interpretation des p-Wertes).

PAN erreicht bei den kurzfristigen UFP-Effekten einschließlich Kontrolle von persönlichen Eigenschaften der Probanden und externer Einflussfaktoren eine vergleichbare Aussagekraft wie die KOH.

3.2.4 KOH

Die KOH ermöglicht ebenfalls relevante Aussagen, die aber teilweise durch PAN und SEK erbracht werden können. Wenn die verfügbaren Finanzmittel nicht für alle Studienmodule ausreichen, hätte die KOH deshalb insgesamt eine geringere Priorität als SEK, ZEI, KIN, PAN, da die Erfolgswahrscheinlichkeit der Methode im Vergleich geringer ist.

Als limitierende Faktoren, welche die Erfolgsaussichten von KOH beeinträchtigen können, sind zu

nennen:

- Erfahrungsgemäß ist die Teilnahmebereitschaft von Erwachsenen an Langzeitstudien geringer als bei Kindern und nimmt im Zeitverlauf ab. Die hohe Verweigerungsrate erfordert daher einen großen Aufwand bei der Kontaktierung potentieller Teilnehmer. Ferner ist die Rekrutierung einer großen Teilnehmerzahl erforderlich, um dem Drop-out Rechnung zu tragen.
- Niedrige Responseraten bergen ferner das Risiko systematischer Verzerrungen.
- Die Zahl der Teilnehmenden im vorliegenden Konzept ist für Erkenntnisse über die anderen Module hinaus zu klein.
- Die Beobachtung nach 2-3 Jahren liefert nur dann einen relevanten Erkenntnisgewinn, wenn sich die Belastungssituation deutlich verändert. Sonst reicht für den Querschnittvergleich die Basisuntersuchung aus. Eine KOH von 7 Jahren kann keinen relevanten Erkenntnisgewinn zu Krankheiten wie Krebs liefern, da deren Latenzzeit deutlich länger ist.

3.2.5 SEK

Die SEK ermöglicht Aussagen zu längerfristigen Gesundheitsfolgen i.S. von inzidenten Erkrankungen, und erlaubt aufgrund der großen Datenbasis Aussagen über dosisabhängige Risiken (Dosis-Wirkungsbeziehung). Da in Deutschland mehr als 90 % der Bevölkerung in einer gesetzlichen Krankenversicherung versichert sind, ist die Datenbasis umfassend und weitgehend repräsentativ. Erkrankungen sind mit vergleichsweise hoher Qualität und Vollständigkeit erfasst, so dass mit der SEK verschiedene relevante Diagnosen untersucht werden können. Die verwendeten Daten enthalten weniger Information zu individuellen Eigenschaften der TeilnehmerInnen (z.B. im Vergleich zur KOH).

Da man bei der Sekundärdatenstudie auf eine gute Zusammenarbeit mit den Krankenkassen angewiesen sein wird, wird die Unterstützung von Seiten der Politik sehr wichtig sein. Die erhofften Veränderungen der gesetzlichen Rahmenbedingungen haben sich nun noch nicht ergeben. Somit bleibt die Teilnahmebereitschaft der Krankenkassen ein wesentlicher Faktor für die Umsetzbarkeit der Studie.

3.2.6 KIN

Kinder sind in der Bevölkerung eine vulnerable Gruppe. Expositionen durch Luftschadstoffe wirken bei Ihnen in der Regel stärker und oft auch mit kürzerer Latenz, auch weil sie noch keine so lange Vorbelastung (Lebensjahre) haben wie Erwachsene. Das Spektrum der möglichen gesundheitlichen Wirkungen ist deutlich breiter als bei Erwachsenen und umfasst z.B. Entwicklungsverzögerungen und Lernstörungen. Der Vorteil der KIN im Vergleich zu KOH ist die erfahrungsgemäß bessere Beteiligung der Studienteilnehmenden durch die Zusammenarbeit mit Schulen.

3.3 Weitere Empfehlungen

Zusammenhang Belastungsstudie und Wirkungsstudie

Wenn die Belastungsstudie neben der Größe <20 nm bessere Parameter entwickelt, die eine Zuordnung von UFP zu Flughafenquellen ermöglichen, sollten diese besseren Parameter in der Wirkungsstudie verwendet werden. Aus epidemiologischer Sicht ist entscheidend, dass die Exposition pro Beobachtungseinheit (also individuelle Expositionsdosis pro TeilnehmerIn in der PAN und KOH, Expositionsdosis an der Wohnadresse in der SEK bzw am Wohnort in ZEI, Expositionsdosis in der Schule in der KIN) quantifiziert werden kann (Abbildung der Expositions“dosis“, also quantitative Unterscheidung zwischen „niedriger“ vs. „höherer“ Exposition). Primär sollte man für die Wirkungsstudie, die am sichersten zwischen Herkunft vom

Flughafen vs. aus anderen Quellen differenzierende UFP-Eigenschaft zur Bestimmung der Exposition verwenden. Unabhängig davon hat die Partikelgröße aber den Vorteil, dass diese Eigenschaft in zahlreichen anderen epidemiologischen Studien bereits zur Operationalisierung und Quantifizierung der Exposition verwendet wurde und wird, so dass Vergleiche möglich sind.

Charakteristika der UFP

Die WQS empfiehlt in der Wirkungsstudie zwischen flüchtigen und nicht-flüchtigen UFP zu unterscheiden, sowie quellspezifische UFP zu betrachten. Weitere Verfeinerung nach chemischer Zusammensetzung oder Morphologie der Partikel wird als nicht machbar eingeschätzt.

Dies kann immer dann geschehen, wenn diese Eigenschaften entweder so gemessen und/oder so modelliert werden können, dass die Unterschiede in der Exposition zwischen den Beobachtungseinheiten verlässlich dargestellt werden können.

Aussagekräftig sind dann v.a. Vergleiche der Risikoschätzer, die auf der Basis der verschiedenen Expositionsdefinitionen ermittelt werden. Die Höhe der resultierenden Risiken ergibt dann einen Hinweis darauf, welche Eigenschaft der UFP den relevantesten Effekt auf die untersuchten Gesundheitsendpunkte hat. Zu beachten ist bei einer solchen Differenzierung nach UFP-Eigenschaften, dass die Vergleichbarkeit mit Literaturdaten i.d.R. eingeschränkt sein wird.

Aus epidemiologischer Sicht sei darauf hingewiesen, dass der Aufwand für die Konstruktion verbesserter Expositionsparameter in einem realistischen Verhältnis zum Erkenntnisgewinn stehen muss. So wirkt sich eine verbesserte Charakterisierung der Exposition auf die epidemiologische Auswertung nicht aus, wenn eine enge Korrelation der UFP-Parameter besteht und dadurch eine statistische Abgrenzung zwischen den UFP-Parametern nicht möglich ist.

Sensitivitätsanalysen

Die Erstellung von Sensitivitätsanalysen sollte in der Leistungsbeschreibung mit gefordert werden.

Anhang

Anhang A: Antwortdokument des Konsortiums

Anhang A: Antwortdokument des Konsortiums

Antworten zu den Rückmeldungen an das Konsortium vom 13.11.2023, 24.11.2023 und 09.01.2024

1.1 Anmerkungen zur Einleitung (Kapitel 1)

- In der Zusammenfassung werden Fragestellungen A-D und F beschrieben; eine Fragestellung E fehlt (nur Typo)?

Erledigt

Ich würde eine **Fragestellung** begrüßen hinsichtlich **“Welche Partikel (Größe, Anzahl, Beschaffenheit) führen zu welchen Arten gesundheitlicher Risiken?”**

Wurde bei Fragestellung (D) ergänzt

Stärker herausarbeiten, welche Partikel/ -arten oder andere Charakteristika bzgl. der Gesundheit relevant sind (Größe, Beschaffenheit, flüchtig/ nicht-flüchtig)

Das ist bereits enthalten. Wir sind den Text aber noch einmal daraufhin durchgegangen und haben an verschiedenen Stellen die Formulierungen nachgeschärft. Hier möchten wir gerne noch einige grundlegende Anmerkungen machen: Es wurde besprochen, dass es sich bei dieser Studie nicht um Grundlagenforschung handeln soll. Die Analyse von differentiellen Effekten von flüchtigen und nicht-flüchtigen UFP sowie von chemischen UFP-Komponenten auf die menschliche Gesundheit geht weit über das heute übliche Maß an Untersuchungstiefe hinaus. Prinzipiell sind aus epidemiologischer Sicht solche Analysen durchführbar, allerdings ist es fraglich, wie sinnvoll sie sind. Das hängt in erster Linie von der Güte der Messungen und Modellierungen ab sowie von dem damit verbundenen „exposure assessment error“. Dieser ist schon für „normale“ UFP Expositionszuweisungen relativ groß verglichen mit z. B. PM2.5. Grund dafür ist die hohe zeitliche und räumliche Variabilität der UFP Konzentrationen, was eine zuverlässige Expositionszuweisung erschwert. Je detaillierter die Metrik wird (größen- oder quellenspezifische UFP Modellierung, Differenzierung in flüchtig/nicht-flüchtig, Modellierung der chemischen Elemente, etc.) desto höher wird der Fehler bei der Expositionszuweisung und desto ungenauer werden die Schätzungen der Gesundheitseffekte.

1.2 Anmerkungen zur Literaturrecherche und Hypothesenbildung (Kapitel 2)

- **Literaturrecherche:** Auswertung und Einordnung der identifizierten Literatur erfolgt nur sehr knapp. Es sollte in den Steckbriefen und weiteren Kapiteln stärker Bezug auf die Literatur genommen werden.

Fehlende Studien:

Zwei toxikologische Studien an UFP direkt aus Düsentriebwerken wurden in der Auslegeordnung nicht betrachtet (im Anschluss). Lassen sich daraus Schlüsse für die Verfeinerung des Studiendesigns ziehen? (Herr Rindlisbacher & Herr Gysel-Beer, Details von Herr Rindlisbacher dazu im Text)

- Jonsdottir, H. R., Delaval, M., Leni, Z., Keller, A., Brem, B. T., Siegerist, F., ... Geiser, M. (2019). Non-volatile particle emissions from aircraft turbine engines at ground-idle

induce oxidative stress in bronchial cells. *Communications Biology*, 2(1), 90 (11 pp.).
<https://doi.org/10.1038/s42003-019-0332-7>

- Delaval, M. N., Jonsdottir, H. R., Leni, Z., Keller, A., Brem, B. T., Siegerist, F., ... Geiser, M. (2022). Responses of reconstituted human bronchial epithelia from normal and health-compromised donors to non-volatile particulate matter emissions from an aircraft turbofan engine. *Environmental Pollution*, 307, 119521 (10 pp.).
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119521>

Das Kapitel Literaturrecherche wurde überarbeitet und toxikologische Studien eingefügt.

Beim Wirkmodell und liegt der Schwerpunkt auf dem Pfad über die Lunge und bei den toxikologischen Studien entsprechend auf Lungenzellen. Für UFP steht auch der direkte Pfad Nase/Hirn im Fokus aktueller Forschung (siehe Beispiele im Anschluss). Es ist nicht diskutiert, weshalb toxikologischen Studien an "olfactory mycosal"-Zellen nicht in Betracht gezogen werden. (Herr Gysel-Beer, Empfehlungen unten):

- Kanninen KM, Lampinen R, Rantanen LM, et al. Olfactory cell cultures to investigate health effects of air pollution exposure: Implications for neurodegeneration. *Neurochem Int.* 2020;136:104729. doi:10.1016/j.neuint.2020.104729
- Sweelin Chew, Natalia Kolosowska, Liudmila Saveleva, Tarja Malm, Katja M. Kanninen, Impairment of mitochondrial function by particulate matter: Implications for the brain, *Neurochemistry International*, Volume 135, 2020, 104694, ISSN 0197-0186, <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104694>

Der vorgeschlagene experimentelle Ansatz konzentriert sich auf die Untersuchung der toxikologischen Wirkungen von UFP auf die Lunge als Haupteintrittsorgan und Zielgewebe. Daher wird vorgeschlagen, gut etablierte fortgeschrittene in vitro Lungenzellmodelle zu verwenden, die aus verschiedenen lungenrelevanten menschlichen Zelllinien bestehen. Diese Modelle wurden bereits in verschiedenen Labors auf ihre Robustheit und Reproduzierbarkeit geprüft (z.B. Braakhuis et al., 2023 NanoImpact2023 Jul:31:100466. doi: 10.1016/j.impact.2023.100466. Epub 2023 May 18.).

Eine spezifische Region, in der sich UFP auch ablagern kann, ist das Nasenepithel, und dies wurde auf der Grundlage tierexperimenteller Studien als ein Weg postuliert, über den ein Teil der abgelagerten UFP in die Region des Riechkolbens des zentralen Nervensystems verlagert werden könnte. Eine finnische Forschergruppe hat kürzlich ein In-vitro-Modell der menschlichen Riechschleimhaut entwickelt. Die Verwendung eines solchen Modells wurde aus den folgenden Gründen derzeit nicht vorgeschlagen:

1. *Das olfaktorische Modell basiert nicht auf einer stabilen (immortalisierten) Zelllinie, sondern auf von Patienten stammenden Gewebeproben. Daher unterliegt das Modell personenspezifischen interindividuellen Unterschieden in der Anfälligkeit für die Auswirkungen von UFP in den vorgesehenen on-site Studien. Die Quantifizierung der entzündungsfördernden und oxidativen Stress-auslösenden Wirkungen von UFP in den vorgeschlagenen Vor-Ort-Expositionsstudien erfordert die Verwendung validierter Modelle.*
2. *Die Bedeutung der Nasen-Hirn-Achse für die neurologischen Auswirkungen der UFP ist nach wie vor sehr umstritten. Man geht davon aus, dass die Geruchsregion ein Hauptakkumulationsort für UFP ist. Während dies für experimentelle Studien an Labortieren (Maus, Ratte) gezeigt wurde, ist es für den Menschen noch weitgehend umstritten. Beispielsweise macht der Riechkolben der Maus volumenmäßig 2 % ihres Gehirns aus, während der Riechkolben des Menschen etwa 0,01 % des Gehirns ausmacht. Eine neu veröffentlichte Studie stützt das Konzept, dass die Verlagerung von*

UFP in das menschliche Gehirn selbst bei hoher Luftverschmutzung vernachlässigbar sein könnte (Min et al., paper in press. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.estlett.3c00664>).

- **Hypothesenbildung in 2.2 / Punkt 3:** “Es bestehen unterschiedliche Effekte zwischen verschiedenen UFP-Expositionsvariablen, z.B. unterschiedlichen Größenfraktionen (E).” Soweit ich die Belastungsstudie in Erinnerung habe, ist die Unterscheidung “flüchtig/nichtflüchtig” als Proxy für “löslich/unlöslich” zumindest teilweise in die Messungen sowie die Modellierungen einbezogen. Diese Unterscheidungen sind im Design der Wirkungsstudie vereinzelt erwähnt. Ich denke das ist ein Aspekt, der nach Möglichkeit eingebaut werden sollte. Dementsprechend im Design konsequent abzuklären, ob/wo das möglich ist.

Wurde bei der Hypothesenbildung und in den Steckbriefen wo machbar ergänzt. Auch hier ist allerdings wieder die oben gemachte Anmerkung zu beachten, dass dies weit über derzeitige epidemiologische Anwendungen hinaus geht und wir uns dabei zunehmend in Richtung wissenschaftliche Grundlagenforschung bewegen.

Eine weitere Anmerkung bezieht sich auf die Quellspezifität: Die Studiendesigns wurden entwickelt, um die Erfassung von potentiellen Effekten von flughafenassoziierten UFP zu optimieren. Für eine allgemeine Untersuchung von mehreren Quellen von ambienten UFP (also auch Industrie, Straßenverkehr, Schiffsverkehr, sekundäre Bildung aus Vorläufersubstanzen) sind die erarbeiteten Designs auch in Teilen geeignet, aber nicht optimiert. Für einen „One-size-fits-all-Ansatz“ wären erhebliche Erweiterungen der Studienregionen und der Studienpopulationen notwendig, damit auch für andere Quellen der Expositionscontrast maximiert werden kann. Das wiederum hätte neben einer Verlängerung bzw. Vergrößerung der vorgeschlagenen epidemiologischen Studien auch erhebliche Konsequenzen für die Expositionserfassung und -modellierung und würde sich in substantiellen Erhöhungen der veranschlagten Kosten niederschlagen.

1.3 Anmerkungen zu den Kurzsteckbriefen (Kapitel 3)

Allgemeine Anmerkungen über verschiedene Steckbriefe hinweg:

- Zur quellspezifischen Zuordnung der UFP wird in verschiedenen Kurzsteckbriefen die Annahme getroffen, dass flughafenassoziierte UFP im Größenbereich < 20nm zu finden sind. Soll dann die flughafenassoziierte UFP-Konzentration allein aus dieser Größenfraktion ermittelt werden? Gibt es andere Überlegungen zur quellspezifischen Zuordnung aus der Belastungsstudie, zum Beispiel aus der Messung flüchtiger und nicht-flüchtiger Partikelgrößenverteilungen oder der Modellierung?

Hier sind vor allem die Auftragnehmer (AN) für die Belastungsstudie gefragt. In den epidemiologischen Studien können, wie oben beschrieben, problemlos zusätzliche Analysen durchgeführt werden, wenn es spezifische Marker oder Modellierungen für einzelne Quellen gibt. Die inkrementellen Kosten dafür sind im Rahmen der Gesamtsumme zu vernachlässigen. Die entscheidende Frage ist, mit welcher Validität solche Expositionen erfasst werden können. Hierüber müssen die AN der Belastungsstudie Auskunft geben.

- Es sind Sensitivitätsanalysen ergänzt werden, u.a. zu den Streumaßen der Exposition etc.

Bei dem vorgelegten Bericht handelt es sich um Designausarbeitungen für ein komplettes Studienprogramm mit mehreren in sich verbundenen Studienteilen, die in den Steckbriefen

detailliert beschrieben werden. Ein genaues Studienprotokoll mit einem statistischen Analyseplan geht weit über die Entwicklung eines Studiendesign hinaus. Selbstverständlich wird jeder seriöse Wissenschaftler Sensitivitätsanalysen durchführen und die Voraussetzungen sind auch bereits in allen Kurzsteckbriefen mit angelegt (z. B. bei der Benennung unterschiedlicher Expositionsmetriken und Aufteilung in „Hauptexposition“ und „zusätzliche Messungen/Modellierungen“, bei der Erfassung unterschiedlicher individueller und kontextueller Covariaten und bei der Erfassung von Endpunkten mit verschiedenen Methoden). Eine Aufstellung von Sensitivitätsanalysen zum jetzigen Zeitpunkt würde nicht nur den Rahmen sprengen, sondern auch zu einer evtl. sehr ineffizienten Analyse führen.

- Die Datenerfordernisse sind nicht klar formuliert je Modul (Zeitliche und räumliche Auflösung, Modellierung/ Messung etc.). Eine Abstimmung mit dem Konsortium der Belastungsstudie ist erforderlich.

Die Steckbriefe enthalten Angaben zur Hauptexposition, den Detailgrad der Erfassung mit zeitlicher und räumlicher Auflösung, den benötigten Messzeitraum und die Messorte. Darüber hinaus werden zusätzliche (fakultative) Expositionen genannt. Da sich aus der Belastungsstudie neue Erkenntnisse erwarten lassen, können diese „zusätzlichen“ Expositionen noch nicht alle genau formuliert werden. Z. B. ist zum heutigen Zeitpunkt unklar, ob die Belastungsstudie Marker für die Belastung gegenüber quellenspezifischen UFP bereitstellen kann.

- Die Auswahl der Module im Gesamtkonzept ist detaillierter zu begründen, insb. im Hinblick auf das Wirkmodell sowie den Zusammenhang subklinischer Parameter und Gesundheitsendpunkte.

Im Abschnitt „Gesamtkonzept“ wurden nochmals die unterschiedlichen Bereiche, welche die einzelnen Studiendesigns abdecken, erläutert und der Erkenntnisgewinn, der sich insbesondere durch die Kombination ergibt, beschrieben.

Zu 3.1.2 ZEI:

- Bitte um Rückmeldung zum Vorschlag von Herrn Wichmann (siehe *Anhang ab S. 5). Relevante Aspekte sollten aufgenommen werden.

Der Steckbrief für die Zeitreihenstudie wurde angepasst und relevante Aspekte aus den Ausführungen von Herrn Wichmann aufgenommen.

Zu 3.1.1 TOX:

- Begrüßt würde eine vertieftere Spezifizierung, gerade nach Größen, Mengen und Beschaffenheiten der UFP. Gerade bei der Frage nach der Variierung von UFP zeitlich und räumlich in der Flughafenumgebung könnte dies wichtig sein. Es erschließt sich nicht, warum gerade diese wichtigen Differenzierungen lediglich in einem “Add-on” sind.

Der Steckbrief zur Toxikologie wurde mit einer weiterführenden Diskussion zu den Möglichkeiten, aber auch den Limitationen der add-ons ergänzt. Insbesondere wird begründet, warum die vertiefte Spezifizierung nur als add-on enthalten ist. Die AN haben sich bei der Erstellung der Steckbriefe explizit darum bemüht im Sinne der Kosteneffizienz eine Unterteilung in „sollte unbedingt gemacht werden“ und „wünschenswert, aber nicht zwingend“ zu machen. Leitend war dabei der Gedanke der gegenseitigen Ergänzung und

Maximierung der Gesamtaussage über Gesundheitseffekte.

Zu 3.1.3 PAN:

- Gruppen relevanter Vorerkrankungen im add-on sollten definiert und in das Konzept aufgenommen werden. Dabei sollte auch dargestellt werden, welche Fallzahlen jeweils in der Studienregion realistisch sind. Es wäre zu prüfen, ob die Betrachtung von Gruppen mit Vorerkrankungen lediglich als add-on zu betrachten ist.

Die Untersuchung von Vorerkrankten ist bereits als add-on vorgesehen (grün markiert im Steckbrief). Da für die Panelstudie nur eine kleine Zahl von Teilnehmer:innen benötigt werden (80-150), bestehen keine Bedenken, auch für das add-on genügend Teilnehmer:innen zu rekrutieren. Bei Kombination mit KOH ergibt sich auch die Möglichkeit, Teilnehmer:innen aus der Kohortenstudie zu rekrutieren (sowohl für die Hauptstudie als auch für die Untersuchung von Vorerkrankten), was eine erhebliche Vereinfachung des Studienablaufs darstellt.

1.4 Anmerkungen zum Gesamtkonzept (Kapitel 4)

- Zur **Zeitreihenstudie (ZEI)**

Diese ist im Kurzsteckbrief ZEI beschrieben, fehlt aber im Gesamtkonzept. Die Antragsteller schreiben zwar in ihrer Zusammenfassung: *Eine geeignete Kombination zur Beantwortung der oben genannten Forschungsfragen ist die zeitgleiche Durchführung einer Sekundärdaten-Kohortenstudie (SEK), einer Panelstudie für Erwachsene (PAN), einer Kohortenstudie für Kinder (KIN), einer Kohortenstudie Frankfurt (KOH) und einer Zeitreihenstudie (ZEI).*

Ist im Gesamtkonzept enthalten

1.5 Anmerkungen zur Wissenschaftlichen Studienleitung (Kapitel 5)

keine

1.6 Anmerkungen zum Datenmanagementkonzept (Kapitel 6)

- Im ersten Spiegelstrich auf S. 96 („Qualitätsprüfung, Datenhaltung...“) sollte zwischen „...Datenschutzbeauftragten/Expertin“ und „Experten für Datensicherheit“ nicht – wie im aktuellen Studiendesign - „bzw.“ stehen, sondern ein „und“.

Erledigt

- Im zweiten Spiegelstrich ist u.a. von „Anonymisierung der Daten“ die Rede – diese Möglichkeit sollten wir auf die SEK und ZEI beschränken – und uns gegen mglw. erfolgende Vorschläge von Datenschutz- oder Ethikseite bzgl. Anonymisierung in der KIN und PAN konsequent wehren. Durch Einschaltung einer qualifizierten Treuhandstelle kann für alle Auswertungen eine ausreichende Pseudonymisierung gewährleistet werden. Eine

pseudonymisierte Datenmanagement-Architektur ermöglicht aber eine Wiederkontaktierung von ProbanInnen (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.

Aufgenommen

1.7 Weitere einzelne Hinweise

Bei der Sichtung und Einordnung der Ansätze ergeben sich im Einzelnen folgende Hinweise, Probleme und Fragestellungen:

- Die Voraussetzungen für eine aussagekräftige Wirkungsstudie dürfte eine robuste Belastungsstudie sein. Es wäre daher von Vorteil, zu Beginn dieses Wirkungsstudienkonzepts die konkreten Anforderungen an die Belastungsstudie zu wiederholen. Was genau braucht die Wirkungsstudie von der Belastungsstudie in Bezug auf: räumliche Auflösung, zeitliche Dauer und Auflösung, inhaltliche Auflösung (Anzahl, Größen und Beschaffenheit der Schadstoffe, allen voran der UFP). Beim Aufführen dieser Basis-Anforderungen kann für jeden Studiendesign geprüft werden, ob die Resultate erreicht werden können. Der Begriff “UFP” der durchwegs verwendet wird, dürfte für verschiedene Fragestellungen zu unscharf sein.

Ein Absatz zu den Erfordernissen der Expositionserfassung wurde im Abschnitt 3 Kurzsteckbriefe – Einleitung ergänzt. Hier werden einige grundlegende Aspekte im Zusammenhang mit der Expositionszuweisung für die epidemiologischen Studien erläutert. Hierzu gehören der zeitliche Versatz zwischen den epidemiologischen Studien und der laufenden Belastungsstudie (mit Vor- und Nachteilen) und die Flexibilität der epidemiologischen Analyse hinsichtlich zusätzlicher Expositionsmetriken.

- Ein zentraler Punkt ist jeweils die Trennung der Effekte der UFP vom Flughafen von denjenigen aus dem Verkehr (und weiteren Quellen). Die Unterscheidung geschieht einerseits über die relative Stärke der kleinsten Grössenfraktion (<20nm), andererseits über die Modellresultate. Weitere Validierung dieser Auftrennung kann für die Teilstudien mit Exposition während der Studie teilweise über chemische Tracer getan werden. Das ist auch so erwähnt als “Möglichkeit”, allerdings fehlt:

- Welche Differenzierung von Quellen ist in den Modulen jeweils möglich?

Prinzipiell ist in allen epidemiologischen Modulen eine Untersuchung von quellenspezifischen Schadstoffen möglich. Alle Module greifen auf die gleichen Daten zurück (entweder zeitgleiche Messungen oder Modelle oder beides). Dabei sind vor allem die prospektiv erfolgenden Messungen und Modellierungen für die Studien besser geeignet, da sie zielgerichteter durchgeführt werden können.

- In welchen Studienelementen wäre der Gewinn eines gezielten Add-Ons besonders vielversprechend/wertvoll? Wie viele Kosten müsste man dafür abstellen?

Der zusätzliche Nutzen der add-ons wurde in der abschließenden Diskussion in jedem Steckbrief ergänzt. Die Kosten der add-ons wurden in die Kostentabelle eingefügt.

- Die SEK, KIN und PAN bräuchten idealerweise räumlich nach einzelnen Adressen

aufgelöste, zeitlich tagesaufgelöste Expositionsparameter. Die Kalenderjahre, für die das möglich sein sollte, sollten auf jeden Fall für KIN und PAN alle prospektiven Jahre umfassen – zusätzlich im Falle der SEK auch möglichst viele Jahre in der Vergangenheit. Hierfür sind Modellierungen erforderlich, in die neben den vorhandenen Messungen als Ankerpunkte möglichst weitere expositionsrelevante Parameter eingehen, z.B. zeitliche Verteilung der Windrichtung, Niederschläge, Eigenschaften der Wohnumgebung, des Wohnhauses (?) etc. Daneben sollten die Verantwortlichen für die Wirkungsstudie in den Modulen KIN, PAN und KOH individuelle expositionsmodifizierende Faktoren, z.B. durchschnittliche tägliche Aufenthaltsdauer im Freien, körperliche Aktivitäten mit erhöhter Ventilation („regelmäßiges Joggen in der Nähe des Flugplatzes“) etc. erfassen und systematisch in die Expositionsbestimmung einbeziehen. Letzteres könnte bspw. durch Modellierung des Atemzeitvolumens und dessen räumlicher und zeitlicher Verteilung erfolgen – sodass im Modell möglichst genau die relevante Exposition abgebildet wird.

Wir stimmen zu, dass für eine Verbesserung der Expositionserfassung verschiedene individuelle, verhaltens- und verhältnisbezogene Charakteristika sinnvoll sind. Diese werden typischerweise durch ausführliche Fragebögen sowie durch kontextuelle Daten (amtliche Statistiken, etc.) erfasst. In den Steckbriefen ist dies in dem Abschnitt „Kovariate“ enthalten.

- Quellenspezifische Zuordnung der UFPs innerhalb der Designs: Im Rahmen der neuen Berichtsversion wurde eine spezifische Zuordnung von Ultrafeinstaubpartikeln (UFPs) nachgebessert. Diese Zuordnung bezieht sich allerdings nur auf eine Unterscheidung zwischen Gesamt-UFPs und Flughafenassoziierten-UFPs. Es ist jedoch zu beachten, dass weitere Differenzierungen hinsichtlich der Quellen, wie beispielsweise Straßenverkehr, Industrie und ähnliches, in die Entwürfe integriert werden müssen. Die Kosten für diese quellenspezifische Zuordnung müssen ebenfalls ergänzt werden.

Die Kosten für quellenspezifische Zuordnung der UFPs wurden in Tabelle 26 (Kostentabelle) eingefügt.

- Beschaffung der Krankenkassendaten: Bezüglich der Beschaffung der Krankenkassendaten ist es wichtig, bei der Formulierung "Es wird eine Zusammenarbeit mit der Politik angestrebt, um Krankenversicherungen zur Teilnahme zu bewegen" vorsichtig zu sein. Es sollte vermieden werden, später die Politik dafür verantwortlich zu machen, falls Krankenkassen keine Daten zur Verfügung stellen.

Der Text wurde entsprechend angepasst.

- Die aktuellen Kosten für das Studienzentrum wurden bisher nicht berücksichtigt. Dies wirft die Frage auf, welche Auswirkungen dies auf die Kostenkalkulation der Studienleitung hat und ob die Kosten noch in die Gesamtkosten einfließen werden.

Die Kosten für das Studienzentrum wurden in Tabelle 26 (Kostentabelle) eingefügt. Es ist allerdings zu bedenken, dass sich Möglichkeiten für eine Einsparung ergeben, indem Kliniken oder öffentliche Institutionen Räumlichkeiten zu einem vergünstigten Tarif zur Verfügung stellen. Derzeit wurde mit einem mittleren Mietpreis für Frankfurt gerechnet.

- Es fehlen Betrachtungen zu toxikologischen Studien in der Literaturrecherche. Hierauf hat auch bereits die WQS hingewiesen. Die Recherche, Auswertung und Einordnung aktueller

toxikologischer Studien sind laut Leistungsbeschreibung und Angebot Bestandteil des Arbeitspakets 1.1 (diesbezüglich habe ich mich nochmal vergewissert).

Der Text zur Literaturrecherche wurde entsprechend um einen Abschnitt zur Toxikologie ergänzt.

- Zusammenhang zwischen der Belastungs- und Wirkungsstudie ist noch nicht deutlich erkennbar.
Insbesondere fällt auf, dass Sie die Wirkungsuntersuchungen überwiegend auf Messungen und Messergebnisse stützen, obwohl ein relevanter Teil der UFP-Belastungsstudie eine Modellierung umfasst mit dem Ziel einer UFP-Belastungskartierung in Form geografischer Karten. Frau Pietschmann hatte Ihnen bereits ein Dokument mit einer Tabelle der Datengrundlage der einzelnen Module zusammengestellt. Hier bitte ich Sie, den Austausch mit dem Konsortium der Belastungsstudie zu suchen, eine Abstimmung vorzunehmen und die Datentabelle zu prüfen und zu ergänzen.

Es wurden Ausführungen über die Verknüpfungen zwischen der Belastungs- und der Wirkungsstudie ergänzt.

- Wichtiger Hinweis bezüglich der im Konzeptvorschlag vom HLNUG geforderten UFP-Daten:
Das Konsortium geht derzeit davon aus, dass seitens des HLNUG eine Partikelanzahl-Größenverteilung im Bereich von 5 nm bis 800 nm erfasst wird. Tatsächlich erfolgt jedoch die Erfassung erst ab einer Größe von 10 nm. Des Weiteren wird vom Konsortium erwartet, dass für größere, feine Partikel im Bereich von 0,3 µm bis 20 µm ebenfalls die Partikelanzahl-Größenverteilung zur Verfügung gestellt werden kann. Die Partikelanzahl-Größenverteilung wird für diesen Größenbereich jedoch nicht regulär erfasst.
Es wäre daher ratsam, wenn Sie Kontakt mit Herrn Dr. Ditas und/oder Frau Dr. Rose vom HLNUG aufnehmen, um zu klären, welche Daten tatsächlich vom HLNUG bereitgestellt werden können. Dies könnte eine präzisere Abstimmung der Erwartungen und Anforderungen in Bezug auf die UFP-Daten ermöglichen.

Die genauen Erfassungsbereiche des derzeitigen Messprogramms wurden korrigiert.