

Wieso sind Expositionsstudien am Menschen in der Forschung unverzichtbar?

Interview mit Dr. Hillel Koren, Experte für umweltbedingte Atemwegserkrankungen und Allergien



Dr. Hillel Koren ist Experte für umweltbedingte Atemwegserkrankungen und Allergien. Er war Direktor der Abteilung für Humanstudien bei der US-amerikanischen Umweltbehörde und als Berater verschiedener Umweltorganisationen unter anderem für die Weltgesundheitsorganisation zu Fragen rund um den Themenkomplex Asthma und andere Erkrankungen infolge von Umwelteinflüssen tätig. In Deutschland wurden die Bedeutung und der Nutzen von Expositionsstudien am Menschen im Zusammenhang mit dem Dieselskandal verstärkt auch öffentlich diskutiert. Wir wollen im Interview mit Herrn Koren über die Bedeutung solcher Studien für die Forschung sprechen.

Brauchen wir in der Forschung kontrollierte Expositionsstudien am Menschen?

Ja, wir benötigen Expositionsstudien am Menschen – natürlich nach entsprechender Prüfung durch eine Ethik-Kommission. Es gibt zwar eine Reihe von Tiermodellen zu verschiedenen Arten von Erkrankungen und Expositionsszenarien, dennoch können diese gerade im Hinblick auf physiologische und genetische Unterschiede nicht immer die Vorgänge im menschlichen Körper abbilden. Tiere reagieren häufig anders und epidemiologische Studien werden stark durch weitere Faktoren wie persönliche Suszeptibilitäten und zwischenmenschliche Interaktionen beeinflusst. Deshalb sind für Instituti-

onen des öffentlichen Gesundheitswesens, wie die Umweltbehörde in den USA (EPA), Humandaten von größter Bedeutung und Daten aus Tier- oder *In-vitro*-Versuchen vorzuziehen. Ein gutes Beispiel ist der Schutz von Personen mit Asthma (s.u.).

Welche Bedeutung hat die Forschung am Menschen im Hinblick auf Atemwegserkrankungen und Allergien?

Kontrollierte Expositionsstudien am Menschen sind von großer Bedeutung, wenn sie unter ethischen und sicheren Bedingungen erfolgen. Zum Beispiel werden auf Basis des Luftreinhaltungsgesetzes (CAA, Clean Air Act) durch die US-Umweltbehörde sogenannte Nationale Luftqualitätsstandards in den Ver-

einigten Staaten festgelegt (NAAQS, National Ambient Air Quality Standards) – das sind die zulässigen Richtwerte für bestimmte Schadstoffe in der Luft. Für sechs Umweltschadstoffe, zu denen Kohlenmonoxid, Blei, Stickstoffdioxid, Feinstaub, Schwefeloxide und bodennahes Ozon gehören, gibt es solche Werte. Diese stellen das Mindestmaß an Luftqualität dar, das erforderlich ist, um eine Erkrankung der Menschen zu verhindern und die Öffentlichkeit zu schützen. Zu dieser gehören auch empfindliche Personen wie Asthmatiker, ältere Menschen und Kinder.

Obwohl in der Epidemiologie, in Tiermodellen und in *In-vitro*-Studien hochwertige Arbeit geleistet wurde, beruhen

die meisten dieser Umweltstandards auf Daten, die man aus kontrollierten humanen Expositionsstudien gewonnen hat.

Wo liegt der Unterschied zwischen Expositionsstudien am Menschen und epidemiologischen Studien?

Die Vorteile und die Bedeutung von kontrollierten Expositionsstudien am Menschen habe ich ja bereits ausgeführt. Deshalb will ich mich bei der Beantwortung dieser Frage vor allem auf die Einschränkungen bei epidemiologischen Studien fokussieren. Epidemiologische Studien konzentrieren sich auf „reale“ Situationen und versuchen herauszufinden, ob es eine Verbindung zwischen einem bestimmten Faktor und der beobachteten Wirkung gibt. In der Regel werden bei diesen Studien zwei Personengruppen verglichen. Sie liefern oft keine Informationen, aus denen ein eindeutiger und spezifischer Ursachen-Wirkungszusammenhang hergestellt werden kann. Stattdessen deuten die Ergebnisse oft auf einen einfachen Zusammenhang zwischen mehreren Faktoren und dem beobachteten Effekt hin. Informationen aus epidemiologischen Studien, die versuchen, Daten zu Expositionen aus der Vergangenheit zu berücksichtigen, können unvollständig und ungenau sein. Der Vorteil der epidemiologischen Studien liegt auf der Hand: Die Expositionen sind real, die Effekte werden beim Menschen gemessen, und die ganze Bandbreite an unterschiedlich empfindlichen Menschen wird berücksichtigt. Jedoch gibt es auch etliche Nachteile. Dazu gehört die unvollständige Erfassung der Exposition, weitere Einflussfaktoren können häufig nicht vollständig identifiziert oder kontrolliert werden. Oft können nur schwache bis mäßige Assoziationen zwischen Erkrankungen und Ursachen hergestellt werden. Nicht zu vernachlässigen sind auch die höheren Kosten, da die Studien über einen längeren Zeitraum (oftmals Jahre) stattfinden.

Welche Aussagekraft haben die Ergebnisse aus Humanstudien im Vergleich zu tierexperimentellen Untersuchungen?

Humanstudien sollen eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen einer spezifischen Substanz und einer gemessenen Reaktion aufzeigen. Zu den Vorteilen dieser Studien zählen: genau kontrollierte Expositionsbedingungen, die Möglichkeit, verschiedene Reaktionen zu messen sowie spezifische Charakteristika wie Geschlecht, Alter, genetische Dispositionen und andere effektmodifizierende Faktoren wie Ernährung zu berücksichtigen. Außerdem besteht die Möglichkeit, Mechanismen zu identifizieren, die mit der Entwicklung der Symptome einhergehen. Da die meisten Umgebungsvariablen kontrolliert werden, ist es auch einfacher, einen direkten Ursachen-Wirkungs-Zusammenhang herzustellen. Alle diese Dinge werden zwar auch in tierexperimentellen Studien kontrolliert aber es fehlt der „Faktor Mensch“. Aufgrund unterschiedlicher Reaktionen, Ernährung sowie der oftmals eingesetzten höheren Expositionen und vieler anderer Faktoren kann man Ergebnisse tierexperimenteller Studien nicht 1:1 auf den Menschen übertragen. Auch die vorsorgliche Anwendung von Sicherheitsfaktoren ist unbefriedigend

Wie sieht es mit *In-vitro*-Studien aus?

Die grundlegenden Methoden sind etabliert. Der labortechnische Aufwand ist relativ gering, was zu niedrigen Kosten und hohen Versuchszahlen führt sowie zusätzlich eine Miniaturisierung und den Einsatz von Hoch-Durchsatz-Verfahren erlaubt. Es entwickeln sich immer neue Verfahren, die sowohl die bildgebenden Verfahren als auch die „omics“-Technologien umfassen. Für eine gute Laborpraxis wurden Leitlinien im Hinblick auf *In-vitro*-Studien entwickelt, die auf den Leitlinien für gute Zellkultur-Praxis (GCCP) basieren, aber auch hier ist die Anwendung

in der Praxis noch nicht klar. Es gibt einige grundlegende Probleme hinsichtlich der künstlichen, nicht-physiologischen Bedingungen, unter denen die Zellen gehalten werden. Die meisten Zellsysteme repräsentieren nur einen Zelltyp, sind oftmals monoklonalen Ursprungs und degenerieren während der Haltung. Alle Aufzuchtbedingungen sind in der Regel für ein schnelles Wachstum der Zellen optimiert, um möglichst viele Experimente durchführen zu können. Zusätzlich stammen viele Zellen von Krebszellen ab, was zu weiteren Problemen führen kann. So hat sich gezeigt, dass Krebszellen teilweise bis zu zehntausend Mutationen aufweisen, dazu kann der teilweise oder vollständige Verlust von Chromosomen gehören. Die Authentizität von Zelllinien ist ein weiteres, weitgehend unterschätztes Problem, da selbst in Zellbanken ein nicht unerheblicher Prozentsatz der Zelllinien kontaminiert oder falsch ist.

Welche ethischen Prinzipien und Rahmenbedingungen müssen Ihrer Meinung nach bei Studien am Menschen beachtet werden?

Hier gibt es drei Grundprinzipien für die Durchführung von Humanstudien: Respekt für die Person, deren Wohlergehen und Rechtsstaatlichkeit. Respekt für die Person bedeutet dabei, dass deren Entscheidungen respektiert werden müssen. Personen, die dazu nicht in der Lage sind, müssen geschützt werden. Personen müssen darüber hinaus ausreichende Informationen erhalten, die sie in die Lage versetzen, eine Entscheidung zu treffen.

Wohlergehen bezogen auf eine Teilnahme an einer Studie bedeutet, dass das Nutzen-Risikoverhältnis deutlich auf Seiten des Nutzens liegen muss. Das Auftreten möglicher gesundheitlicher Nachteile muss ausgeschlossen beziehungsweise auf das geringstmögliche Maß reduziert werden. Sollte ein signifikantes Risiko verbleiben, muss mit



besonderer Sorgfalt überprüft werden, ob eine solche Studie gerechtfertigt ist. Das Wohlergehen aller Teilnehmenden steht dabei stets im Vordergrund.

Schutzbedürftige Personen dürfen dabei weder ausgenutzt aber auch nicht ohne triftigen Grund ausgeschlossen werden, wenn sie von diesen Untersuchungen profitieren könnten.

Diese Punkte führen uns automatisch zur Rechtsstaatlichkeit. Das dritte wesentliche Prinzip ist, dass eine unabhängige Ethik-Kommission die geplanten Untersuchungen bewerten und genehmigen muss. Dies ist in der Zwischenzeit in nahezu allen Ländern gesetzlich verankert. Eine unabhängige Institution wie eine Ethik-Kommission dient damit nicht nur dem Schutz der freiwillig Teilnehmenden an Humanstudien sondern auch dem Schutz derjenigen, die diese Studien durchführen möchten, zum Beispiel aus Gründen des Gesundheitsschutzes.

Sollten an solchen Studien auch empfindliche Personen, wie Asthmatikerinnen und Asthmatiker teilnehmen dürfen?

Unbedingt! Um Grenzwerte für die Luftbelastung etc. festlegen zu können, müssen Regulierungsbehörden nicht nur wissen, wie gesunde Personen auf eine Testsubstanz reagieren, sondern vor allem auch, wie sensible Personengruppen hierauf reagieren,

um so Grenzwerte festzulegen, die alle Personengruppen schützen.

Für welche Substanzen sind Humanstudien besonders, für welche weniger sinnvoll?

Grundsätzlich gilt, dass Substanzen, bei denen bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen eine Kanzerogenität nachgewiesen wurde, nicht in Humanstudien eingesetzt werden dürfen. Die Luftschadstoffe, die wir bereits vorher angesprochen haben, zum Beispiel Ozon, sind im Gegensatz dazu gute Beispiele. Sie stellen zwar eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit dar, aber sie sind nicht krebserregend und können daher in kontrollierten Humanstudien verwendet werden. Eine gute ethische Praxis sollte immer das Leitprinzip bei der Beurteilung der Frage sein, ob Personen gegenüber spezifischen Substanzen exponiert werden können oder nicht.

Unter welchen Bedingungen halten Sie eine Exposition gegenüber atemwegsensibilisierenden Substanzen in Expositionsstudien am Menschen für möglich beziehungsweise ethisch vertretbar?

Gesundheitliche Effekte infolge einer Exposition gegenüber Stoffen, die sensibilisierend auf die Atemwege wirken, können heikel sein. Sensibilisierung ist eine Immunantwort. Ein sensibilisierender Stoff kann bei einer erstmaligen Exposition entweder wenig oder gar keine Reaktion hervorrufen. Zum Problem können dann allerdings die nachfolgen-

den Expositionen werden, wenn eine ausgeprägte immunologische Antwort in Form einer verstopften Nase, eines trockenen oder schmerzenden Halses, Erkältungssymptome, Husten, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Enge in der Brust auftreten. Eine Vorhersage treffen zu können, welche chemischen Allergene selektiv eine Sensibilisierung der Atemwege hervorrufen können, bleibt ein wichtiges Ziel, ist aber weiterhin eine große Herausforderung. Bis heute ist unser Verständnis der notwendigen physikochemischen und biologischen Eigenschaften von Chemikalien lückenhaft, die mit einem allergisierenden Potenzial der Atemwege einhergehen. Ich denke, es ist ethisch nicht vertretbar, möglicherweise eine Sensibilisierung bei einer Person hervorzurufen, wenn diese nicht bereits zuvor gegen den Stoff sensibilisiert ist.

Herr Koren, für welche Bereiche der Forschung halten Sie Expositionsstudien am Menschen für notwendig. Wird es Ihrer Meinung in absehbarer Zukunft Alternativen hierzu geben?

Expositionsstudien am Menschen sind zur Untersuchung der Wirkung bestimmter Stoffe auf die Atemwege sicher besonders geeignet. Die Dermatologie und Neurobiologie stellen ebenfalls Bereiche dar, wo sie hilfreich sein können. Ich kann mir nur sehr schwer vorstellen, dass jemals Alternativen entwickelt werden, die Humanstudien in den von uns diskutierten Bereichen ersetzen könnten. Zumindest nicht wenn wir die Vor- und Nachteile von epidemiologischen Studien, tierexperimentellen und *In-vitro*-Untersuchungen abwägen. Idealerweise sollte eine ganzheitliche Bewertung der Effekte verschiedener Stoffe auf den Menschen mittels eines interdisziplinären Ansatzes durchgeführt werden. Das heißt die Daten verschiedener Untersuchungsverfahren aus Versuchen am Menschen, am Tier und *in vitro* werden gemeinsam interpretiert.