



Swiss TPH



Exposom-Forschung im Rahmen von Langzeitstudien

Prof. Dr. Nicole Probst-Hensch

FSM Science Brunch, November 6 2024



Swiss TPH



Kausalität von
Langzeiteffekten der
Umwelt ?

BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

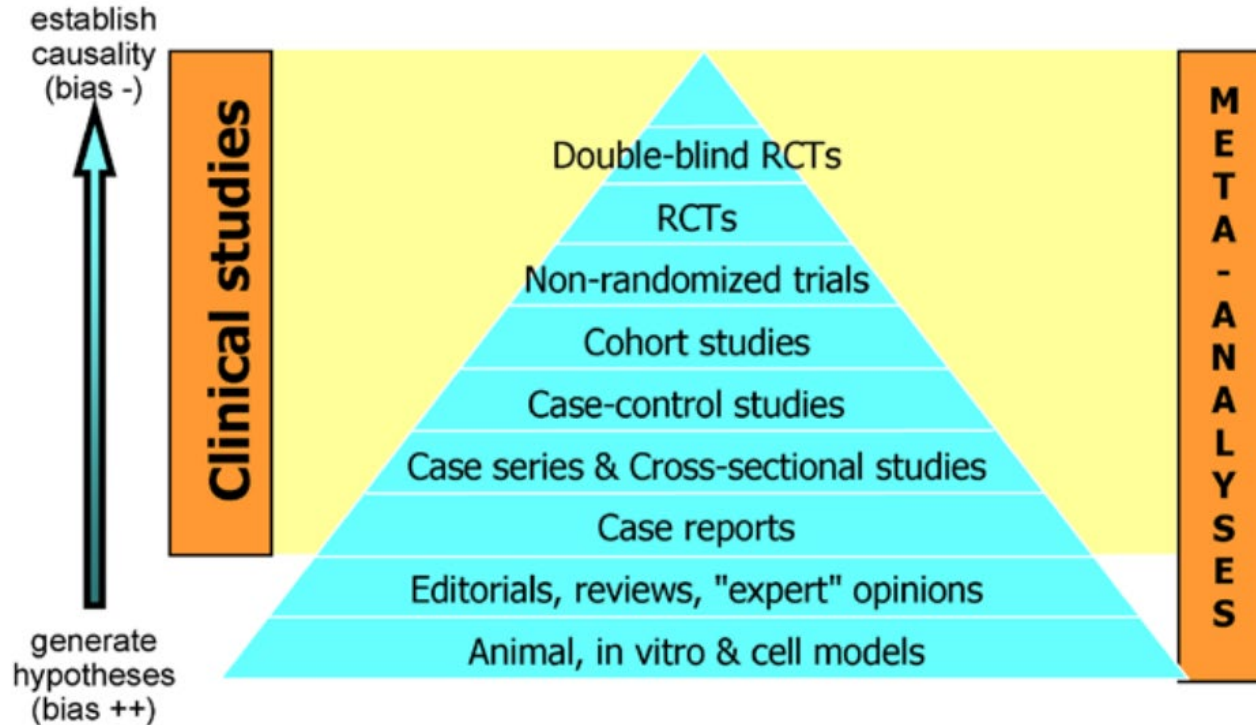
A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

Erste
randomisierte
klinische
Studie

TABLE II.—*Assessment of Radiological Appearance at Six Months as Compared with Appearance on Admission*

Radiological Assessment	Streptomycin Group		Control Group	
Considerable improvement ..	28	51%	4	8%
Moderate or slight improvement	10	18%	13	25%
No material change	2	4%	3	6%
Moderate or slight deterioration	5	9%	12	23%
Considerable deterioration ..	6	11%	6	11%
Deaths	4	7%	14	27%
Total	55	100%	52	100%

Kausalität in der klinischen Forschung



Schlussfolgerungen in Beobachtungsstudien

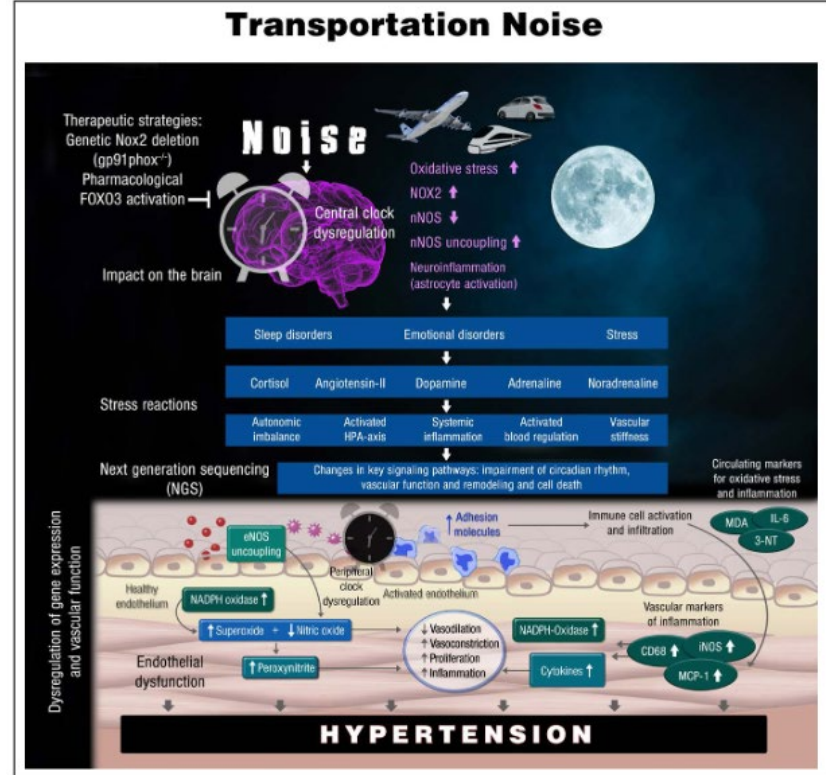
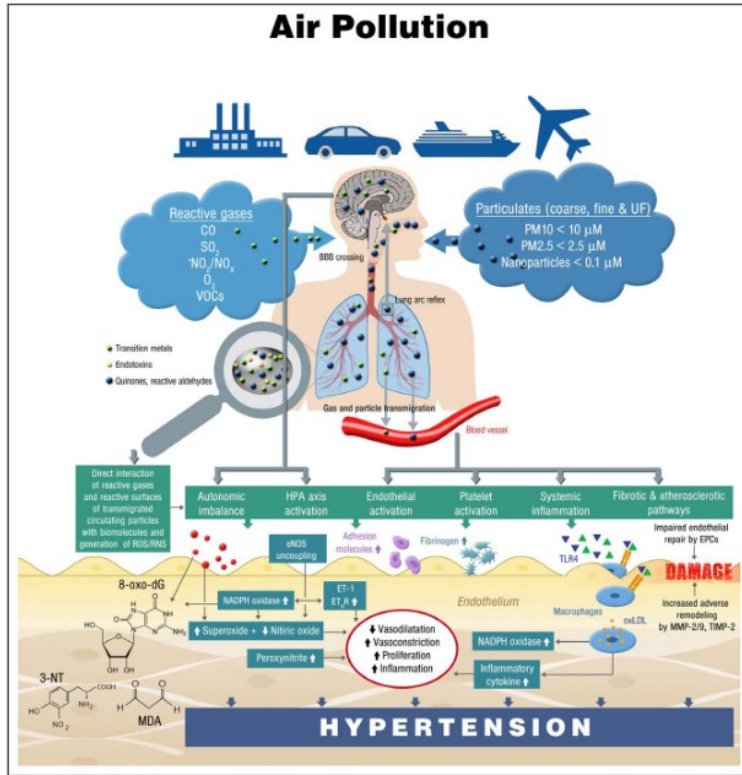
—
widerlegt durch RCTs

aber Achtung Generalisierbarkeit

im Systolic Hypertension in the Elderly RCT wurden >400000 Personen für Teilnahme gescreent, aber nur 4736 wurden randomisiert

Conclusion	Observational Studies	Randomized Controlled Trials and Their Meta-Analyses
Antihypertensive drug treatment increases the risk of ischemic heart disease	6, 7	8, 9
Aspirin use increases the risk of coronary heart disease	10, 11	12
Calcium-channel blockers increase the risk of myocardial infarction in hypertension	15, 16	18–20
Postmenopausal estrogen replacement reduces cardiovascular morbidity and mortality	23–25	26, 27
Achieved blood pressure values well lower than the usual goal of below 140/90 mm Hg carry substantial benefits (the lower, the better)	28, 29	34–37

Kausalität Umwelt und Bluthochdruck ?

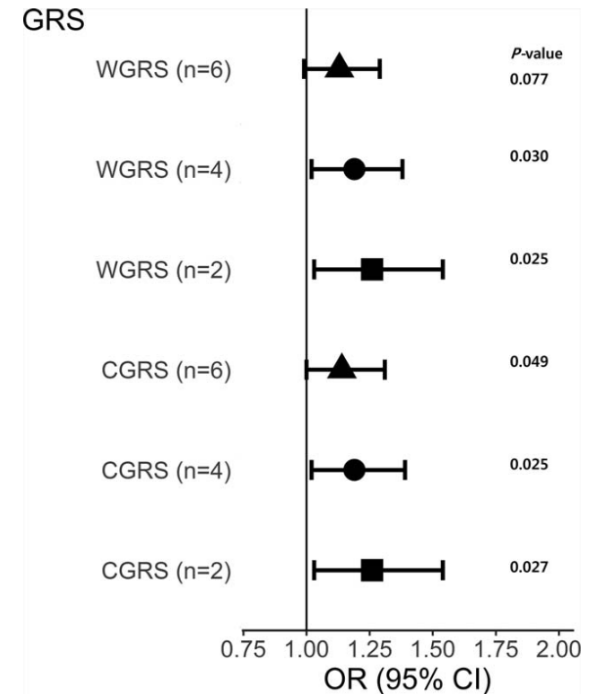
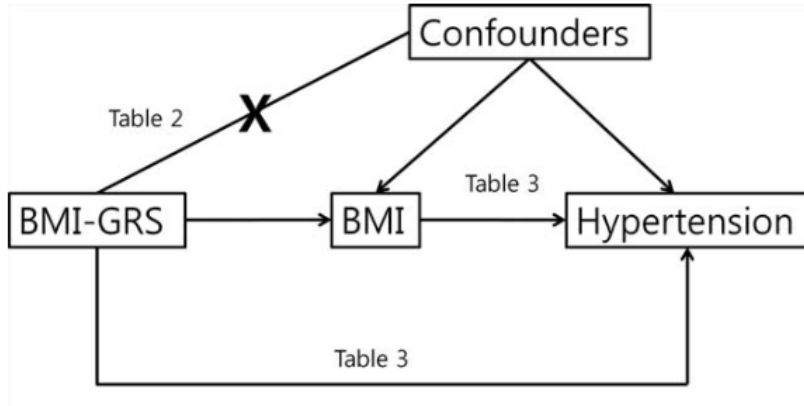


Case-Crossover Studie zu Lärmwirkung innerhalb von 2h

Exposure groups	All cardiovascular diseases		
	<i>n</i>	OR	95% CI
<20 dB	4245	1	
20–30 dB	824	1.08	(0.92–1.26)
30–40 dB	1169	1.23	(1.00–1.51)
40–50 dB	1157	1.33	(1.05–1.67)
>50 dB	246	1.44	(1.03–2.04)
Trend		<i>P</i> for trend = 0.01	

Mendelian Randomization

Genetisches Risiko für Uebergewicht und kardiovaskuläre Krankheiten



Kausalität Langzeiteffekte von Umweltfaktoren

- Randomisierung nicht möglich
- Mendelian Randomization nicht möglich
- Komplexe Mischungen von Umweltfaktoren
- Annäherung an Kausalität





Swiss TPH




Exposomforschung in
Langzeitstudien

Annäherung an die Kausalität – die Antwort



Public Health Reviews
SOCIETY STATEMENT
published: 23 December 2022
doi: 10.3389/phrs.2022.1605660

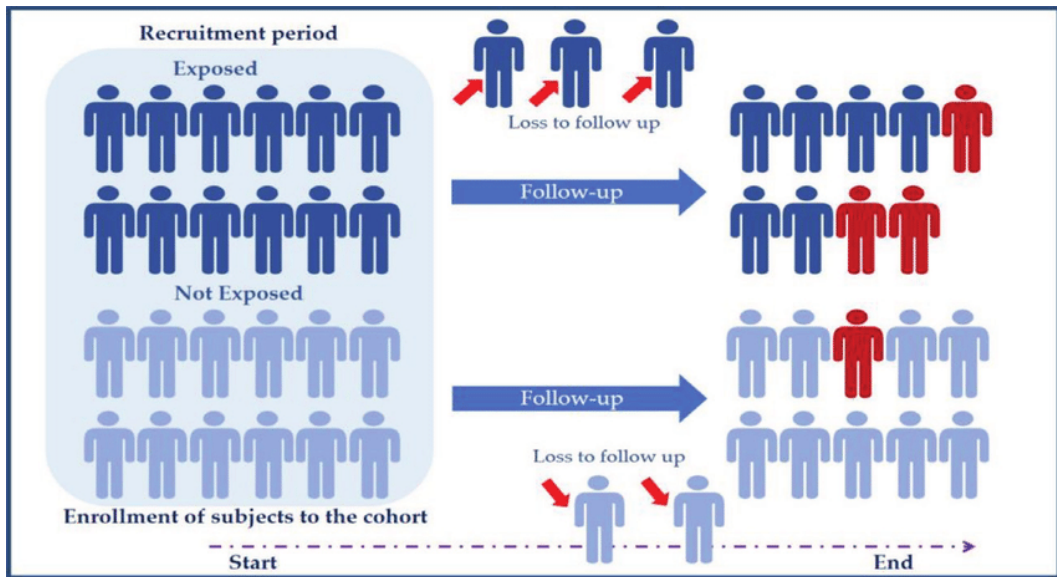


Swiss Cohort & Biobank – The White Paper

Nicole Probst-Hensch^{1,2,3,4}, Murielle Bochud^{3,4,5}, Arnaud Chiolerio^{3,4,6,7}, Luca Crivelli^{3,4,8,9}, Julia Dratva^{3,4,10}, Antoine Flahault^{3,4,11}, Daniel Frey⁴, Nino Kuenzli^{1,2,3,4}, Milo Puhon^{3,12}, L. Suzanne Suggs^{3,4,9} and Corina Wirth⁴*

Langzeitstudien mit Biobanken in der Bevölkerung

Goldstandard für Erforschung chronischer Umweltrisiken

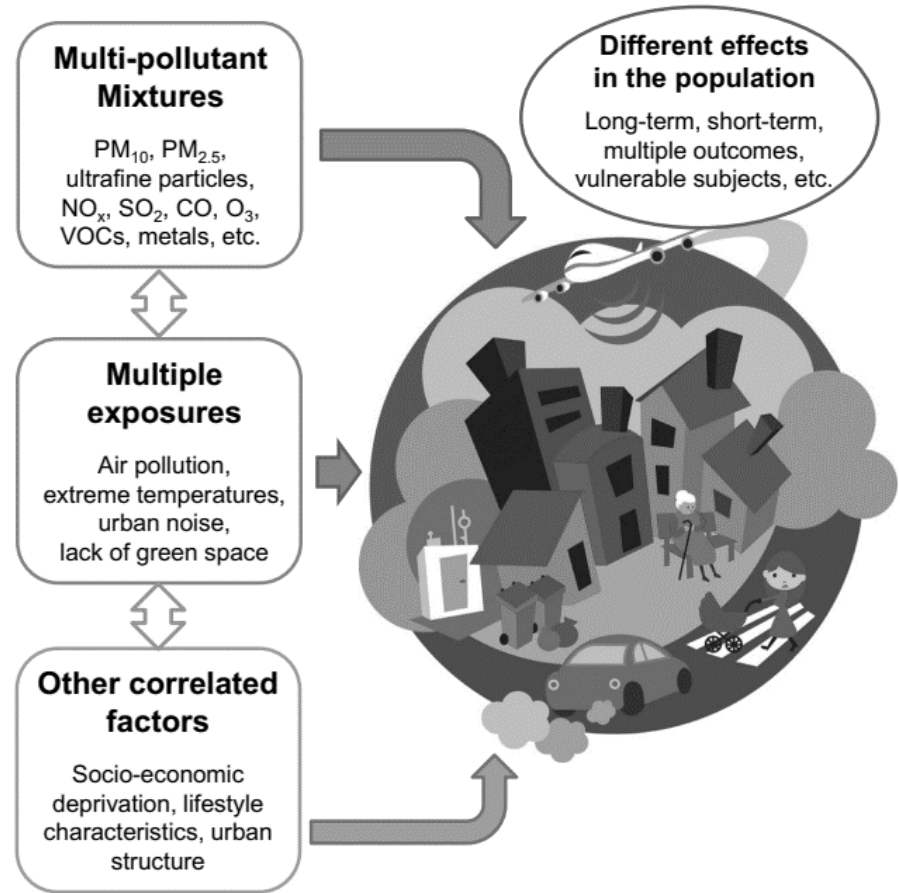


- Klare zeitliche Abfolge Exposition – Gesundheitseffekt
- Vielzahl von (korrelierten) Risiken
- Vielzahl von Gesundheitsparametern
- Präklinische Parameter als Frühindikatoren
- Einbau prädiagnostischer Biomarkern

Die Realität von Umweltexpositionen

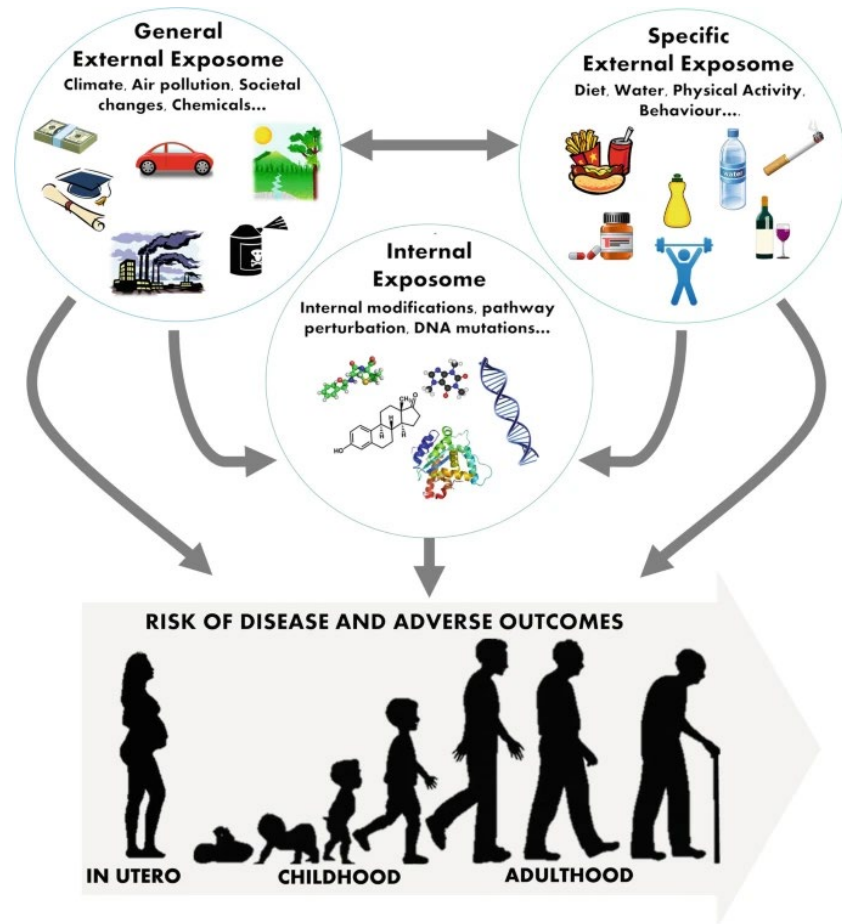
-

in
Global Risk Burden
nicht
berücksichtigt



Exposom

-
Antwort auf korrelierte
und interagierende
Risiken
im Lebensverlauf
-
für mechanistisches
Verständnis und
Annäherung an
Kausalität

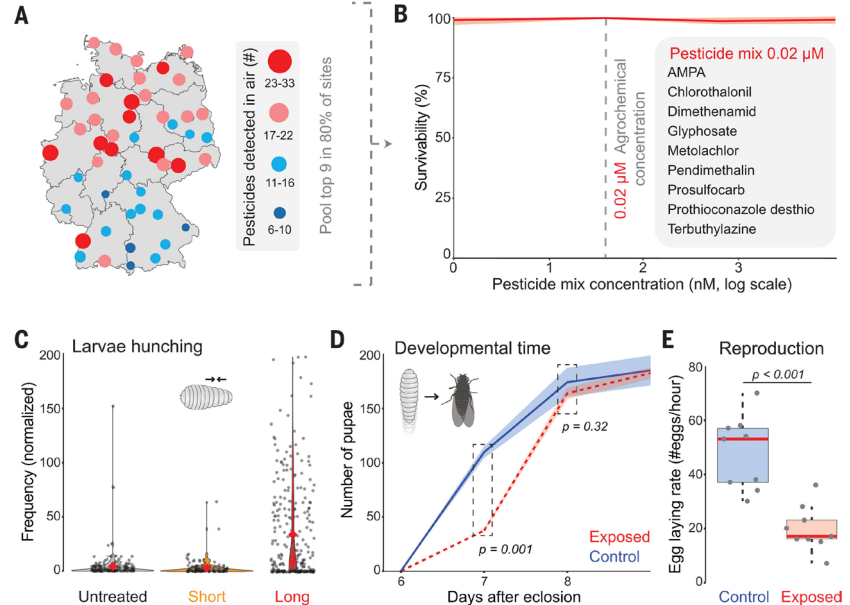


Breite sublethale und temperaturabhängige Effekte zugelassener Pestizidmischungen auf Insekten..... was passiert bei Menschen?

Moderne Insektenpopulationen sind einer Suppe von Agrochemikalien ausgesetzt, die einzeln und auf Lethalitätseffekte getestet wurden.

.....

diese Studie zeigt sublethale Effekte, die mit steigenden Temperaturen zunehmen



Chemikalien-Exposom und Neurodegenerative Krankheiten

a Chemicals in modern life

Actively used chemicals

Metal trace elements

Pesticides (POPs)
Insecticides
Fungicides
Herbicides

Organic solvents

Chemicals emitted from combustion

PM_{2.5} (gases)
Dioxins (POPs)
PAHs
Cigarette smoke

Chemicals added to products

PCBs (POPs)

Brominated FRs (POPs)
Organophosphate FRs

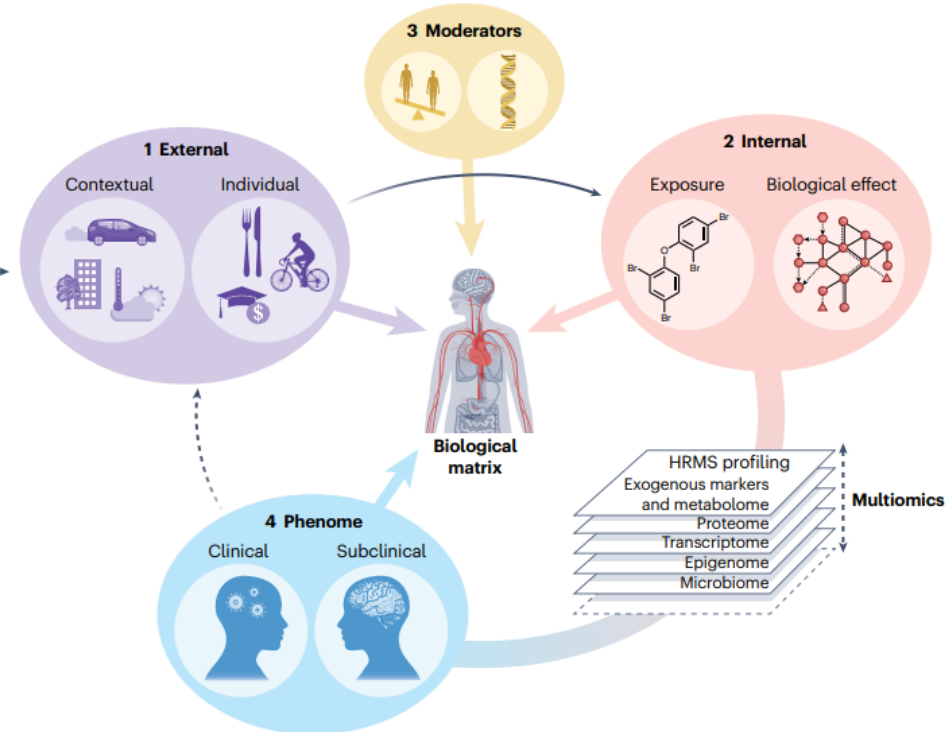
Long-chain PFAS (POPs)
Short-chain PFAS

Bisphenols, phthalates

Food/cosmetics additives

Chemical environment
(air, water, soil,
dust, food...)

b The exposome of neurodegenerative diseases





Swiss TPH



Exposom-Forschung
angewandt



EXPOSOME

POWERED

TOOLS

for healthy living in urban settings

IMPROVING URBAN POPULATION HEALTH

By 2030 more than 80% of Europe's population will live and interact with a complex urban environment, consisting of a mixture of social and environmental factors. Individually or collectively these factors, known as the Urban Exposome, have an often modifiable impact on our health and provide important targets to improve population health.

EXPANSE will address one of the most pertinent questions for urban planners, policy makers, and inhabitants in Europe: "How to maximize one's health in a modern urban environment?"

READ MORE ABOUT

- > Urban Exposome
- > Publications
- > Work Packages
- > Exposome MOOC

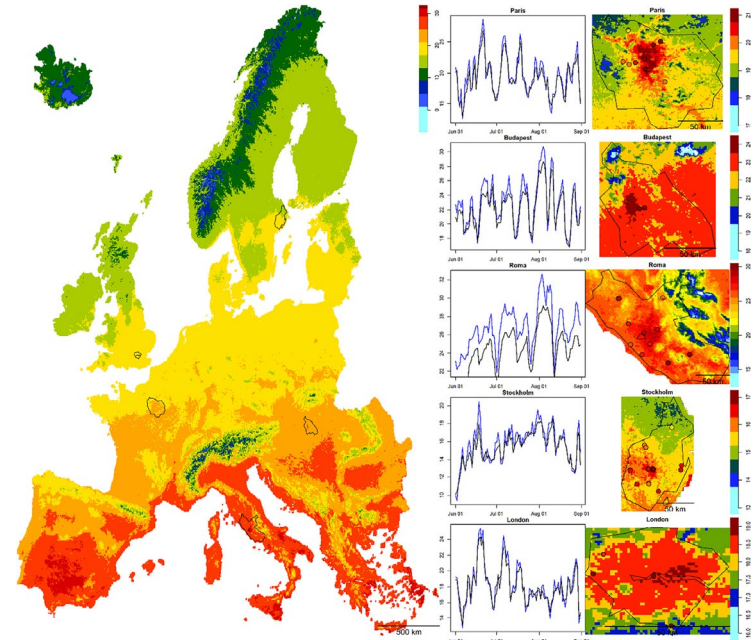


Externes Exposom

Pan-Europäische räumlich-zeitlich fein aufgelöste Expositionskarten 2000-2020



Ecosystems	Lifestyle	Social
<ul style="list-style-type: none"> Food outlets, alcohol outlets Built up environment and urban land uses Population density Walkability Green/Blue space 	<ul style="list-style-type: none"> Physical activity Sleep behaviour Diet Drug use Smoking Alcohol use 	<ul style="list-style-type: none"> Household income Inequality Social capital Social networks Cultural norms Cultural capital Psychological and mental stress
Physical - Chemical		
<ul style="list-style-type: none"> Temperature/Humidity Electromagnetic Fields Ambient Light Odour & noise Point, line sources e.g. factories, ports 	<ul style="list-style-type: none"> Outdoor and Indoor Air Pollution Agricultural activities, livestock Pollens/Mold/Fungus Pesticides Fragrance products (Musk, musk ketone) 	<ul style="list-style-type: none"> Flame Retardants (PBDEs) Persistent Organic Pollutants Plastics and plasticizers Food contaminants Soil contamination
		<ul style="list-style-type: none"> Drinking water contamination Groundwater contamination Surface water contamination Occupational exposures



Sommer Temperatur Europa 2017

Verschiedene Expanse Kohortendesigns

Zusammenhang externes Exposom-Gesundheit

Administrative cohorts

Number of individuals: >55M
Number of data elements: small
Age range: 0 -100
Biological data: no



Adult cohorts

Number of individuals: >2M
Number of data elements: medium
Age range: 15-100
Biological data: yes



Data sources



Matured birth cohorts

Number of individuals: >30,000
Number of data elements: medium
Age range: 0 - 30
Biological data: yes



Urban labs

Number of individuals: 5,000
Number of data elements: large
Age range: 18-100
Biological data: yes



Personalised urban exposome and health assessment over the life course for 55 million European inhabitants across 12 countries.



Administrative Kohorten

für grosse Stichproben – Exposom und Gesamtmortalität

- Record Linkage, z.B. Todesursachenstatistik und Census
- ~30 Mio. Teilnehmende Europa
- ~205 Mio. Personenjahre Follow-up
- ~3 Mio. Todesfälle
- Luftverschmutzung, gebaute Umwelt, Temperatur (kalte und warme Jahreszeit)
- Domänen-spezifische Principal Component Analyse
- Kumulativer Risikoindex

Kumulativer Risiko Index (CRI) pro Domäne und für alle Domänen gleichzeitig

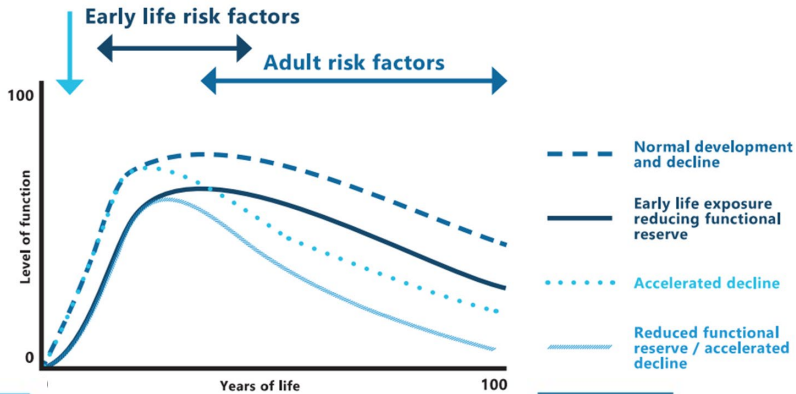
	Air pollution	Land/built environment	Air temperature	Air pollution + land/built environment (sensitivity)	Air pollution + land/built environment + Air temperature
Catalonia	1.066 ^a	0.973	0.966	1.042	0.997
	(1.047–1.086)	(0.964–0.983)	(0.948–0.985)	(1.022–1.062)	(0.971–1.025)
Greece	1.026	1.009	1.054	1.021	1.038
	(1.013–1.040)	(1.002–1.016)	(1.046–1.062)	(1.007–1.034)	(1.023–1.052)
Rome	1.011 ^a	1.029	1.011	1.033	1.040
	(1.005–1.018)	(1.019–1.04)	(1.003–1.020)	(1.022–1.045)	(1.025–1.054)
Sweden	1.043	1.079	0.999	1.085	1.099
	(1.035–1.050)	(1.075–1.084)	(0.993–1.004)	(1.075–1.094)	(1.088–1.109)
Switzerland	1.047	1.108	0.993	1.106	1.085
	(1.040–1.053)	(1.102–1.113)	(0.989–0.998)	(1.098–1.114)	(1.076–1.094)
Netherlands	1.009	1.008	1.011	1.012	1.019
	(1.004–1.013)	(1.004–1.012)	(1.005–1.018)	(1.006–1.017)	(1.011–1.027)

- Erhöhte Mortalität für Kombination höhere Luftschadstoffe und schlechtere gebaute Umweltqualität
- Kumulative Assoziationen allgemein höher als für einzelne Assoziationen – deutet auf Interaktionen hin

«Aktive» Kohorten im direkten Austausch mit Teilnehmenden für vertieftes Verständnis über Lebensverlauf

Individual trajectories in biological functions over the life course

Functional and structural reserve



Matured birth cohorts

Large adults cohorts



Lungenfunktions-assoziertes Exposomprofil in Zeiten von Klimawandel

Analyse von 8 Europäischen Kohorten in EXPANSE

A. Jeong , G. Lovison,

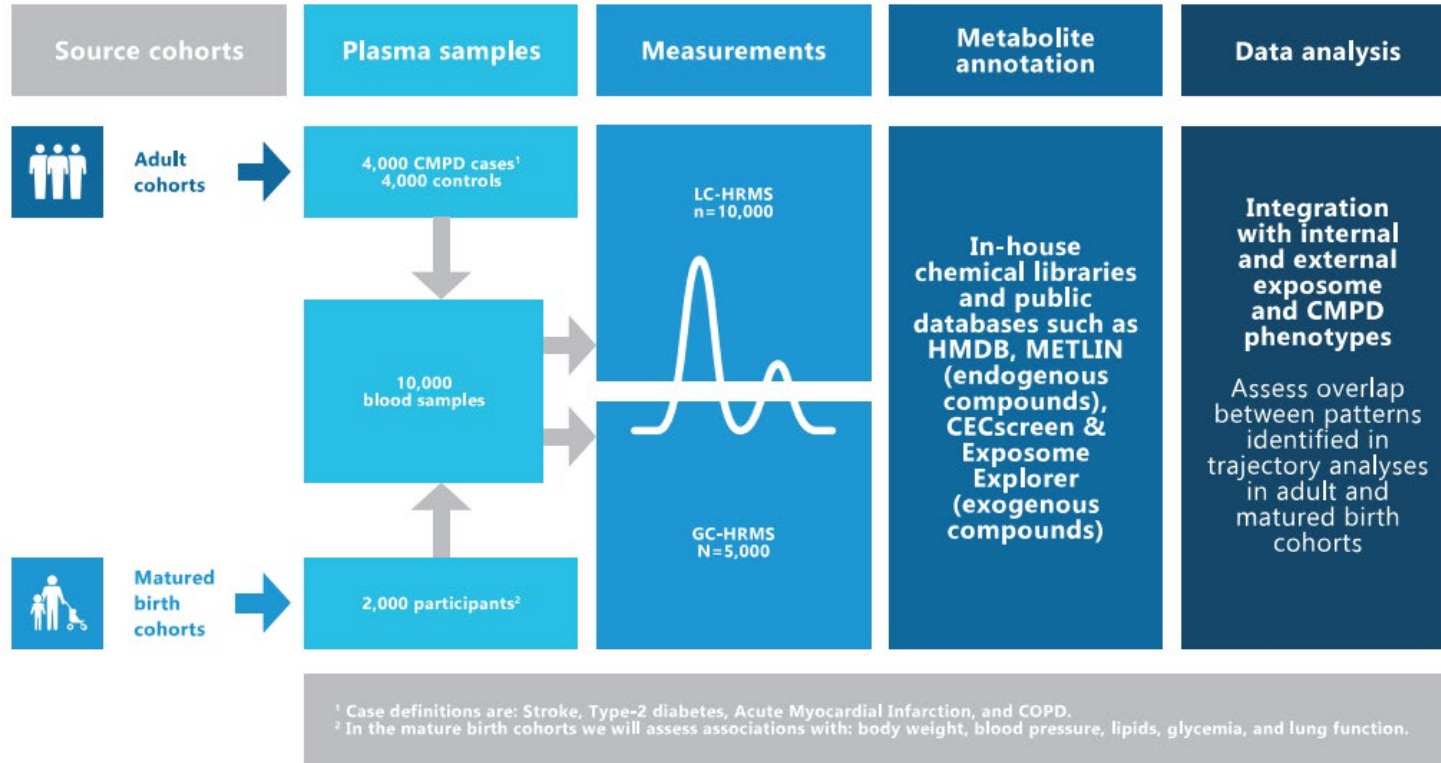
A. Bussalleu, M. Cirach, P. Dadvand, K. de Hoogh, C. Flexeder, G. Hoek, M. Imboden, S. Karrasch, G.H. Koppelman, S. Kress, P. Ljungman, R. Majewska, G. Pershagen, R. Pickford, Y. Shen, R.C.H. Vermeulen, J.J. Vlaanderen, M. Vogli, K. Wolf, Z. Yu, E. Melén, A. Pac, A. Peters, T. Schikowski, M. Standl, U. Gehring,

N. Probst-Hensch



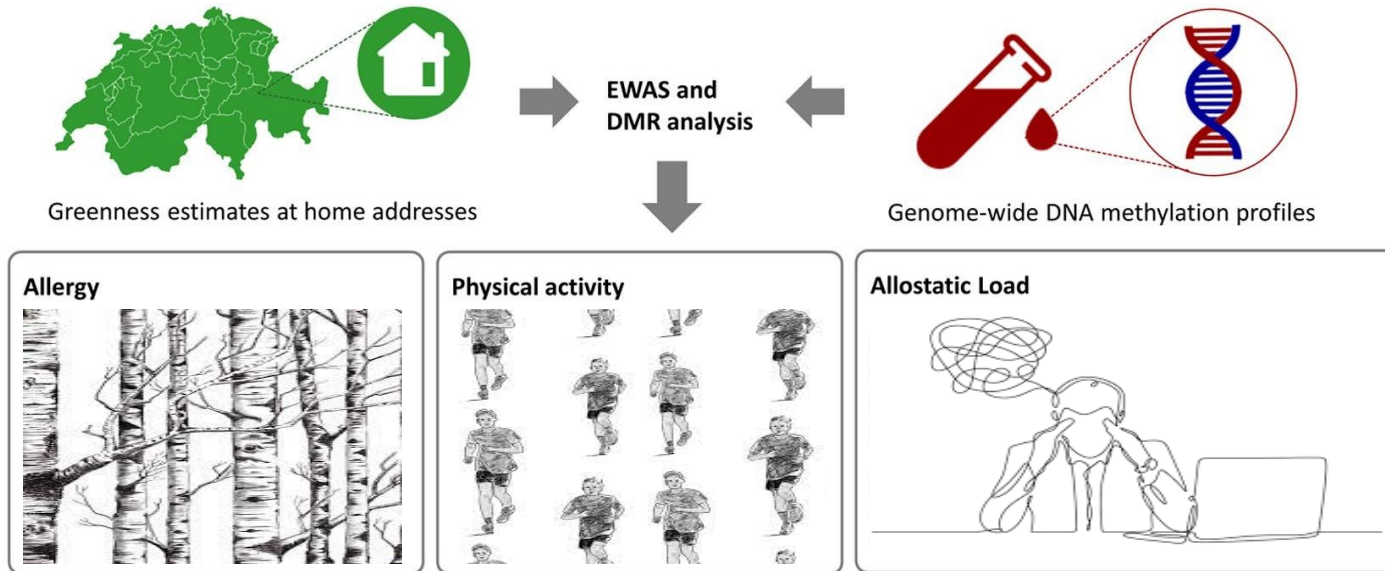
Internes Exposom

für die Aufklärung von biologischen Wirkmechanismen



Grünfläche am Wohnort

Nachhaltiger Einfluss auf DNA Methylierung in der SAPALDIA cohort



Residential greenness may have health impacts through allergic sensitization, stress coping, or behavioral changes



Swiss TPH

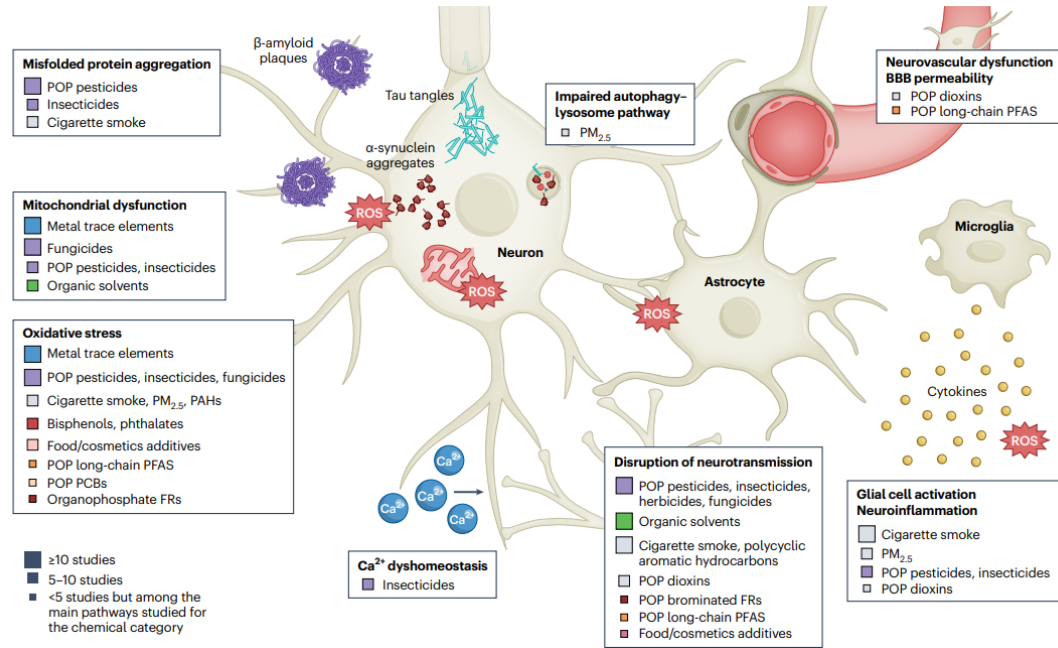


Gedanken zum Schluss

Epidemiologie braucht es - aber reicht nicht aus

Chemikalien-Exposom und Neurodegenerative Krankheiten

- Prädiktiver Wert molekularer und digitaler Biomarker
- Biomarker im Blut – Biomarker im Hirn
- Biomarker im Blut/Hirn – Hirnbilder



Von Chemikalien veränderte zelluläre und molekulare Prozesse von Relevanz für Alzheimer's und Parkinson's

Sterblichkeit und Krankheiten: sind das die einzig relevanten Endpunkte?

Global Disease Burden

- Fokussiert auf Krankheiten und ihre unmittelbaren Risiken
- Korrelation zwischen Risiken und die Bedeutung von Armut nicht berücksichtigt
- Wirkung von Risiken auf Oekosystem nicht berücksichtigt
- Lebenszufriedenheit kein Endpunkt

Die «Personalisierte Gesundheits» Falle der Umweltforschung

Tiefer und tiefer schauen
bringt nicht immer
Mehrwert

-

manchmal verursacht das
nur Kosten



Entscheidungsfindung in Anbetracht fehlender Kausalität

Ist Kausalität als Hauptprinzip der biomedizinischen und klinischen Forschung der richtige Standard für die Umweltforschung?

Wieviel Sicherheit über Kausalität bis wir regulieren müssen?