

The Austrian LEAD (Lung hEart sociAL boDy) Study

Die Hintergründe der österreichischen longitudinalen Kohortenstudie

The Austrian LEAD (Lung hEart sociAL boDy) Study
Background of the Austrian Longitudinal Cohort Study

Autoren

R. Breyer-Kohansal, M. K. Breyer, S. Hartl, O. C. Burghuber

Institut

Ludwig Boltzmann Institut für COPD und pneumologische Epidemiologie, Wien, Österreich

eingereicht 21.12.2014
akzeptiert nach Revision
7.2.2015

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1392516>
Pneumologie 2015; 69: 459–462
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Robab Breyer-Kohansal
Ludwig Boltzmann Institut für
COPD und pneumologische
Epidemiologie,
LEAD Studienzentrum
Sanatoriumstraße 2
1140 Wien
Österreich
office@leadstudy.at

Zusammenfassung

Die Prävalenz von Asthma und COPD ist steigend und das Interesse zur Erforschung von zugrunde liegenden Risikofaktoren sehr hoch. In den letzten Jahren hat sich wissenschaftlich die Methodik zur Erforschung des natürlichen Verlaufes beider Erkrankungen um Komponenten wie Biomarker, Genetik, Metabolomik und Epidemiologie erweitert. Der natürliche Verlauf der Lungenfunktion, beginnend von der Adoleszenz bis zur Seneszenz, spielt eine wesentliche Rolle in der Entwicklung von diesen obstruktiven Atemwegserkrankungen. Risikofaktoren, passiv (familiäre Anamnese, soziales Umfeld, Umwelt etc.), aktiv (Rauchverhalten, Sozioökonomie, Lifestyle etc.) und Genetik nehmen Einfluss auf die Lungenfunktion und damit auf den natürlichen Verlauf der Lungenfunktion. Es bedarf pulmologischer Kohorten, um 1. potenzielle Risikofaktoren zu definieren (durch Quantifizierung der früh-kindlichen Risikofaktoren, wie genetische Prädisposition und Faktoren, welche in utero und postnatal Einfluss nehmen auf die Lungenfunktion, sowie Evaluierung der Risikofaktoren in der Kindheit, welche zur Reduktion der Lungenfunktion führen) und 2. um prospektiv in jüngeren Altersgruppen der COPD frühe Risikofaktoren zu detektieren.

Die Austrian LEAD Study wurde 2012 initiiert, um den natürlichen Verlauf der Lungenfunktion in einer repräsentativen österreichischen Population zu untersuchen.

Einleitung

Die weltweit steigende Prävalenz der häufigsten obstruktiven Atemwegserkrankungen, Asthma und COPD, sind Ursache für das rege Interesse innerhalb der pneumologischen Forschung. Asthma ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Derzeit sind ca. 300 Millionen Menschen weltweit erkrankt. Je nach Land,

Abstract

More research is needed to elucidate natural history and underlying pathomechanisms of the most common airway diseases, Asthma and COPD. In the last decade risk factors affecting the natural history of lung function, defined by the decline of lung function over time, have been evaluated. Moreover, scientific methods have been extended and novel biomarkers, genetics, metabolomics, and epidemiology are dominant tools for investigating the natural history of lung function and potential risk factors. Evidence shows that lung function in childhood is a predictor for lung function in adulthood and risk factors starting in utero contribute to lung function decline during life. Therefore, recently it has been hypothesized that COPD begins in childhood. Thus, prospective investigation of lung function changes including novel scientific methodology has been advocated. The Austrian LEAD study has been initiated in the general population 2012 to investigate the natural history of obstructive airway diseases.

Population und Methodik werden Prävalenzen von derzeit 1–18% angegeben [1]. Die Ursache für die steigende Prävalenz ist nicht ausreichend bekannt. Tatsache ist, dass individuelle Faktoren (sog. „Host Factors“) wie Geschlecht, genetische Prädisposition zur Atopie und/oder zur bronchialen Hyperreaktivität, Adipositas und von außen einwirkende Einflussfaktoren (Allergene, virale Infektionen, Berufsnoxen, aktiver und passiver

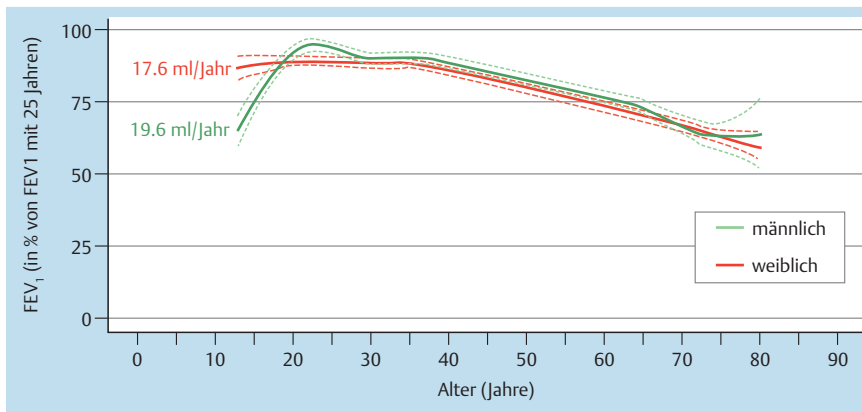


Abb. 1 Der natürliche Verlauf der Lungenfunktion (FEV₁) in gesunden, Niemals-Rauchern.

Zigarettenrauch, Luftverschmutzung, Ernährung) zur Entstehung von Asthma beitragen [2]. Wie und wann genau jeder einzelne Risikofaktor bzw. vor allem die Kombination mehrerer Faktoren zur Entwicklung dieser Erkrankung beitragen und damit auch den sog. natürlichen Verlauf von Asthma (vom Beginn der Erkrankung bis zur Entstehung der verschiedensten Phänotypen) beeinflussen, ist bis heute nicht exakt erklärt [3].

Ähnlich verhält es sich bei der COPD. Geschätzt mit ca. 600 Millionen erkrankten Menschen weltweit und einer hohen Mortalität, stellt die COPD im Jahr 2020 die dritthäufigste Todesursache dar [4]. Auch bei der COPD sind die Prävalenzdaten sehr variabel. Während die internationale BOLD-Studie Prävalenzen von ca. 10% erhoben hat, zeigte sich in derselben Studie in Salzburg, Österreich, eine Prävalenz von 26% in Männern und Frauen ab 40 Jahren [5]. Bis heute ist je nach Studie(nmethodik) die geschlechtliche Verteilung der COPD unterschiedlich angegeben. So zeigte sich in Salzburg eine höhere Prävalenz bei Frauen, im Gegensatz dazu im internationalen Vergleich eine höhere Prävalenz bei den Männern [6]. Die WHO gibt die Prävalenz der COPD in der Allgemeinbevölkerung, also Gesamtpopulation ohne Alters- und Geschlechtsaufteilung, mit 2–5% an.

Das Verständnis um die COPD hat sich, ähnlich dem Asthma, in den letzten Jahren um die sogenannten Risikofaktoren erweitert. Das Wissen um die COPD, beginnend von der traditionellen „Raucherlunge“, hat sich zur komplexen, ko-morbiden Entität, auf die Biomarker, Genetik, Metabolomik und Epidemiologie Einfluss nehmen, in den letzten Jahren entwickelt. Neben der bekannten Phänotypisierung in der COPD werden in Zukunft auch Unterschiede im Genotyp der COPD zu berücksichtigen sein. So wurde zum Beispiel ein den Matrixmetalloproteinasen zuzuschreibender Gen-Polymorphismus identifiziert, der bei einer COPD-Hochrisikopopulation – Kinder mit Asthma als rauchende Erwachsene – mit einem reduzierten COPD-Risiko assoziiert war [7]. Matrixmetalloproteinasen sind wesentlich an der Entwicklung des Lungenemphysems, induziert durch Zigarettenrauch, beteiligt. Das Vorhandensein bestimmter Allele innerhalb dieser Proteinasen (in Kombination mit bereits bekannten inhalativen Risikofaktoren) könnte demnach einen positiven oder negativen Effekt auf die Entwicklung von COPD haben. Dies veranschaulicht die zunehmende Bedeutung genetischer Analysen in der Zukunft der pneumologischen Forschung.

Im Gegensatz zu anderen chronischen Erkrankungen, wie die KHK oder Diabetes, ist der natürliche Verlauf der COPD, definiert durch den kontinuierlichen Abfall der Lungenfunktion (gemessen am FEV₁), bislang nur unzureichend erforscht. Lungenfunktionen von Männern und Frauen der Framingham Heart Studie (n=4,391; Alter bei Studienbeginn 13–71 Jahre) wurden zu die-

sem Zwecke analysiert. Diese Studie wurde initial initiiert, um kardiovaskuläre Krankheiten zu erforschen und hatte somit keinen Schwerpunkt im Bereich der Lungenfunktion, jedoch wurden seriell Spirometriemessungen in einem Zeitraum von 26 Jahren bei allen Studienteilnehmern durchgeführt. **Abb. 1** bestätigt den als „physiologisch“ anzunehmenden kontinuierlichen Verlust der Lungenfunktion im Laufe des Alters bei gesunden Niemals-Rauchern. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass aktives Rauchen und das Vorhandensein respiratorischer Symptome mit einem vergleichsweise schnelleren jährlichen FEV₁-Verlust assoziiert ist [8].

Beide chronische Erkrankungen, Asthma und COPD, zeigen im natürlichen Verlauf gewisse Parallelen: einen nicht gänzlich erklärten Ursprung der Erkrankung, der Effekt von äußeren Faktoren auf die Lungenfunktion sowie das Ausmaß und die klinischen Konsequenzen des Abfalles der Lungenfunktion mit der Zeit [9, 10]. Bei näherer Betrachtung beider Erkrankungen zeigt sich ein sogenanntes Overlap, also überschneidende Merkmale beider Erkrankungen. Es besteht die Annahme, dass es sich hierbei um eine spezielle Entität handelt. Das könnte die oben beschriebenen Ähnlichkeiten im Verlauf der Lungenfunktion erklären. Diese „Overlap“ Subgruppe könnte eventuell auch die seit Jahren in der COPD bekannten und im Asthma jetzt neu propagierten „rapid decliner“, also Patienten mit einem rapiden Abfall der Lungenfunktion mit der Zeit, beschreiben. Jedoch kann dies hier nur hypothetisiert werden. Fakt ist: Das Ausmaß des Einflusses von „Overlap“ Entitäten auf die Erkrankung bzw. auf den Verlauf der Lungenfunktion kann zurzeit noch nicht zufriedenstellend bewiesen werden. Dazu fehlen longitudinale pneumologische Kohorten. Die Annahme, dass es sich bei dieser Entität eventuell um den asthmatischen Raucher bzw. rauchenden Asthmatiker handelt, ist bis heute noch ungeklärt, da genau diese Subgruppen bis dato in Asthma- und COPD-Studien nicht erfasst wurden. Ausschlusskriterien in Asthma-Studien sind oftmals die fixierte Obstruktion oder das Vorkommen von Emphysem, vice versa sind Reversibilität, Asthma-Diagnose und -Therapie und bronchiale Hyperaktivität Ausschlussgründe in COPD-Studien [11]. Tatsache ist, dass rezent international das „Overlap“ Einzug gefunden hat in die wissenschaftlichen und klinischen Leitlinien bzw. Strategien in Asthma und COPD. Auch hier wurde empfohlen, das Thema mit prospektiven Studien zu untersuchen [2].

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, welchen Einfluss frühkindliche Faktoren auf die Entwicklung der Lunge ausüben. So zeigte eine retrospektive Analyse bei über 7500 Teilnehmern des European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), dass, neben dem eigenen Rauchverhalten, einige Faktoren aus der Anamnese wesentlich mit der Lungenfunktion im Erwachse-

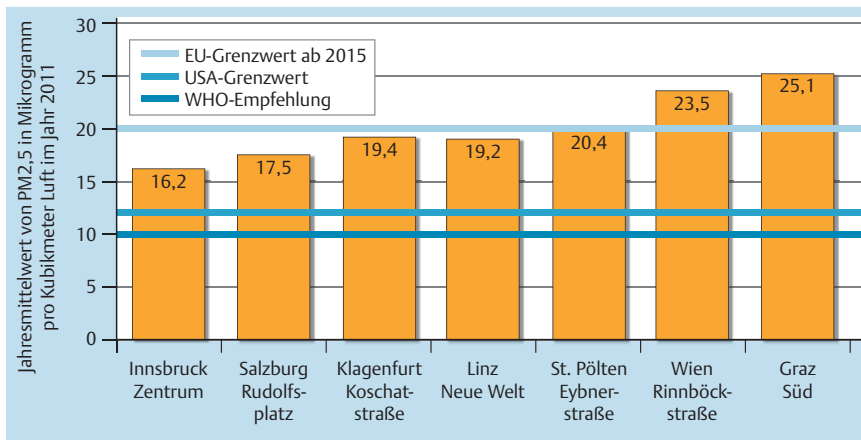


Abb. 2 VCÖ Factsheet 2013. Quelle: http://www.vcoe.at/tl_files/vcoe/uploads/News/VCoe-Factsheets/Factsheets/2013-02_VCOe-Factsheet_Ultra-Feinstaub_deutsch.pdf.pdf

nenalter korrelierten: Asthma in der Kindheit, Asthma der Eltern, das Rauchverhalten der Mutter sowie gehäufte Atemwegsinfekte in den ersten 5 Lebensjahren. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, ein 5-fach erhöhtes Risiko einer COPD im Erwachsenenalter zu entwickeln, wenn zumindest 2 der oben angeführten Risikofaktoren bestanden. Das Ausmaß der Schädigung der Lungenfunktion wurde durch die Kumulation mehrerer der oben angeführten Risikofaktoren potenziert, die dabei beobachtete Effektgröße ist dem rauchassoziierten COPD-Risiko mindestens ebenbürtig [12]. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass eine individualisierte Risikostratifizierung zur Früherkennung der COPD die frühkindlichen und sozialen Umweltfaktoren stärker miteinbeziehen muss.

Rezent wurde diskutiert, ob „COPD in der Kindheit beginnt“ [13]. Diese Frage ist derzeit nicht valide zu beantworten. Longitudinale pädiatrische Studien konnten erheben, dass Kinder mit persistierenden, respiratorischen Symptomen und Asthma eine reduzierte Lungenfunktion auch im jungen Erwachsenenalter behalten [14, 15]. Eine andere prospektive Studie zeigte, dass die Lungenfunktion von jungen Erwachsenen mit ihrer Lungenfunktion, gemessen mit 2 Monaten als Säugling, korreliert [16]. Gründe dafür könnten unter anderem sogenannte „early life events“ und molekulare Komponenten sein, welche ein komplexes Netzwerk an Störeffekten im körperlichen System [17] präsentieren. Der natürliche Alterungsprozess des Individuums steigert diese Komplexität zusätzlich [18].

Auf diesen Erkenntnissen aufbauend, wurden folgende Empfehlungen für zukünftige Forschung ausgesprochen: 1. Quantifizierung der früh-kindlichen Risikofaktoren, wie genetische Prädisposition und Faktoren, welche in utero und postnatal Einfluss nehmen auf die Lungenfunktion, 2. Evaluierung der Risikofaktoren in der Kindheit, welche zur Reduktion der Lungenfunktion führen und in weiterer Folge beeinflussbar durch das individuelle Verhalten und das soziale Umfeld sind, 3. prospektive Erforschung der COPD in jüngeren Altersgruppen und der Messung des natürlichen Verlaufes der Lungenfunktion und Detektion von frühen Risikofaktoren in jüngeren, obstruktiven Subgruppen [13].

In welchem Ausmaß genetische Prädisposition und die o.g. Risikofaktoren das Risiko und den Verlauf der Lungenfunktion im direkten Vergleich in Gesundheit und Krankheit eine Rolle spielen, kann nur durch prospektive angelegte, longitudinale Studienkohorten in der Allgemeinbevölkerung geklärt werden. Sogenannte „pulmologische Studienkohorten“ sind international in wenigen europäischen Ländern genau zu diesem Zwecke initiiert worden. Inwieweit die Erkenntnisse internationaler Studienkohorten auf

die nationale Bevölkerung umgelegt werden können, ist nicht exakt zu sagen. Fakt ist, dass die unterschiedliche Exposition gegenüber inhalativen Noxen, Wohnräume (Stadt-Land-Gefälle) und Lebensstile ein Netzwerk an Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion darstellen. Zum Beispiel kann angenommen werden, dass in Österreich die hohe Anzahl an jugendlichen Rauchern und der frühe Rauchbeginn im internationalen Vergleich oder auch die Feinstaubbelastung einen signifikanten Unterschied ausmachen können. In Österreich liegt die Belastung mit kleinsten Feinstaubpartikel (PM 2.5) deutlich über den WHO-empfohlenen Richtwerten (Abb. 2) [19].

Bei der Interpretation internationaler Publikationen, wie z. B. aus der Copenhagen City Heart Study [20], ist des Weiteren auch zu beachten, dass die seriell durchgeführten Spirometriemessungen ohne Bronchodilatation durchgeführt werden. Dieser limitierende Faktor ist bei Publikationen zur Prävalenz von COPD-Stadien in der Allgemeinbevölkerung zu beachten, da die internationalen Richtlinien zur Definition einer COPD bzw. COPD-Stadien eine Lungenfunktion nach Bronchodilatation empfehlen [6].

Aufgrund der o.g. Limitationen wurde die Entwicklung einer nationalen Kohorte mit pulmonologischem Schwerpunkt, ähnlich der Framingham Heart Study, mit Fokus auf Lungenentwicklung, Lungenfunktion und Lungenerkrankung in der Allgemeinbevölkerung bereits 2006 postuliert [21].

Das Ludwig Boltzmann Institut für COPD und pneumologische Epidemiologie hat 2012 die Austrian LEAD (Lung, HEart, Social, BoDy) Study initiiert, deren Hauptziele sind:

- den natürlichen Verlauf der Lungenfunktion in einer repräsentativen österreichischen Population zu untersuchen,
- „pulmologische“ Risikofaktoren in der frühen Kindheit und im Erwachsenenalter auf den natürlichen Abfall der Lungenfunktion über die Zeit zu analysieren,
- die Prävalenz von Asthma und COPD und die Entstehung/Progression der wichtigsten pulmonalen Symptome (Husten, Auswurf und Atemnot) zu evaluieren,
- die Prävalenz der wichtigsten Komorbiditäten der COPD (kardiovaskulär, metabolisch und kognitiv) zu erfassen.

Methodik Rekrutment

Die Austrian LEAD Study ist eine longitudinale, unizentrische, epidemiologische Untersuchung in der Allgemeinbevölkerung. Das Studienkonzept beinhaltet die Rekrutierung von 10000 Männern und Frauen im Alter von 6–80 Jahren (8000 aus Wien – urbane Kohorte und 2000 Teilnehmer aus Niederösterreich –

rurale Kohorte) mittels persönlicher Einladung, die Rekrutierung erfolgt aus dem zentralen Melderegister.

Untersuchungen

Blutdruck, Anthropometrie, ECG
 Lungenfunktion (Bodyplethysmograf, vor und nach Bronchodilatation)
 Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA Scan; Fettmasse, fettfreie Masse, Knochendichte etc.)
 ABI-Messung (Bestimmung des Knöchel-Arm-Index) und Pulswellengeschwindigkeit
 Skin Prick Test
 Blut- und Harnproben: zur serologischen Basisuntersuchung und Einlagerung von Vollblut, Serum und Harn in BioBank
 Hand Grip Strength
 CO in der Ausatemluft
 Umweltbelastung (NO, SO₂, PM₁₀, PM_{2.5}) in Wohn- und Arbeitsumfeld

Fragebögen

Sozioökonomie
 Medizinische Anamnese inkl. Familienanamnese
 Individuelle (Umfeld)Anamnese in der Kindheit und im Erwachsenenalter
 Rauchverhalten
 Respiratorische und kardiovaskuläre Symptome
 Alltagsaktivitäten und Fitness
 Nutrition
 Umweltbelastung, Lärmbelastung
 Depression/Angst/mentale Fitness

Die Austrian LEAD Study ist die erste Studie in Österreich, welche die Entwicklung bzw. das verminderte Wachstum der Lunge und einen vorzeitigen Lungenabbau in Abhängigkeit von individueller (unter anderem auch genetischer) Prädisposition sowie äußerlichen Einflussfaktoren (Allergene, inhalative Noxen, aktiver und passiver Zigarettenrauch, Luftverschmutzung, Ernährung, Metabolik, Individual- und Familienanamnese, sozioökonomischer Status, körperliche Aktivität, Komorbiditäten) durch eine Vielzahl von Untersuchungen longitudinal untersucht. Alternativ zur Erforschung vorgeburtlicher und frühkindlicher Faktoren (Limitation: keine Geburtskohorte) werden individuell retrospektive Daten zu Rauchverhalten des Umfeldes vor Geburt und in der Adoleszenz, Geburtsgewicht, medizinische Individual- und Familienanamnese (chronische Krankheiten, Spitalsaufenthalte, respiratorische Symptome, Allergien und Atopien) erhoben.

Nach einer ersten Untersuchungsphase (bis Februar 2016; PHASE I – Querschnitt-Analyse) sind 2 weitere Folgeuntersuchungen nach jeweils 4 Jahren geplant (PHASE II und III – longitudinale Analyse).

Die LEAD-Studie wird vom Bundesministerium für Gesundheit, dem Wiener Krankenanstaltenverbund (KAV), der Medizinischen Universität Wien (MUW), der Stadt Wien und dem Land Niederösterreich ideell unterstützt.

Weitere Informationen unter: www.leadstudy.at

Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Masoli M, Fabian D, Holt S et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469–478
- The global initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2014 <http://www.ginasthma.org/documents>
- Gelfand EW. Pediatric asthma: a different disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 278–82
- Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397–412
- Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007; 131: 29–36
- Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2013. www.goldcopd.org
- Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009; 361: 2599–2608
- Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 3–10
- Szeftler SJ, Apter A. Advances in pediatric and adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 470–477
- Kerstjens HA, Rijcken B, Schouten JP et al. Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* 1997; 52: 820–827
- Vanfleteren LE, Kocks JW, Stone IS et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? *Thorax* 2014; 69: 72–79
- Svanes C, Sunyer J, Plana E et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 65: 14–20
- Guerra S, Stern DA, Morgan WJ. Does COPD begin in childhood? *Lancet Respir Med* 2013; 1: 282–284
- Sears MR, Greene JM, Willan AR et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414–1422
- Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964–1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 189–194
- Stern DA, Morgan WJ, Wright AL et al. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370: 758–764
- Barabasi AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 56–68
- Christensen K, Doblhammer G, Rau R et al. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 2009; 374: 1196–1208
- VCO. Factsheet Ultra Feinstaub. 2013: <http://www.vco.at/>
- Lange P, Marott JL, Vestbo J et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012
- Mannino DM, Watt G, Hole D et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 627–643