

# Atmen:

## Luftschadstoffe und Gesundheit

Holger Schulz<sup>1</sup>, Stefan Karrasch<sup>1</sup>, Georg Bölke<sup>2</sup>, Josef Cyrys<sup>1</sup>, Claudia Hornberg<sup>3</sup>, Regina Pickford<sup>1</sup>,  
Alexandra Schneider<sup>1</sup>, Christian Witt<sup>2</sup>, Barbara Hoffmann<sup>4</sup>

Autoren:

HelmholtzZentrum münchen  
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

 **CHARITÉ**  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

 **Universität Bielefeld**

  
**HEINRICH HEINE**  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

## Impressum

© 2018 Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Berlin

**Verlegt von** der Deutschen Gesellschaft für  
Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9  
10115 Berlin

### Texte:

- 1** Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt,  
Institut für Epidemiologie, Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg/München, Deutschland
- 2** Charité – Universitätsmedizin Berlin, Arbeitsbereich ambulante Pneumologie der Medizinischen  
Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland
- 3** Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, AG Umwelt und Gesundheit
- 4** Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin,  
Postfach 101007, 40001 Düsseldorf, Deutschland

### Wissenschaftlicher Kontakt:

Prof. Dr. med. Holger Schulz  
Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum  
für Gesundheit und Umwelt, Institut für Epidemiologie,  
Ingolstädter Landstr. 1  
85764 Neuherberg/München, Deutschland  
**E-Mail:** schulz@helmholtz-muenchen.de  
**Tel.:** 0170 5790429

Prof. Dr. med. Barbara Hoffmann MPH,  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,  
Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin,  
Postfach 101007  
40001 Düsseldorf, Deutschland  
**E-Mail:** b.hoffmann@uni-duesseldorf.de  
**Tel.:** 0211 586729 110

### Lektorat:

Regina Hanke; Textbüro und Lektorat Dr. Sibylle Strobel

### Grafiken, Satz und Layout:

Lindgrün GmbH, [www.lindgruen-gmbh.com](http://www.lindgruen-gmbh.com)

### Bildnachweis Umschlag:

Rainer Fuhrmann/Shutterstock.com



## Worauf basieren die wissenschaftlichen Aussagen zum Zusammenhang zwischen Luftschadstoffen und Gesundheitseffekten in diesem Positionspapier?

**Die wissenschaftlichen Aussagen basieren auf dem aktuellen Stand der epidemiologischen Studien unter Berücksichtigung der Evidenz aus experimentellen bzw. kontrollierten Studien.**

Für die Untersuchung von Effekten durch eine langfristige Belastung stehen umfangreiche umweltepidemiologische Daten zur Verfügung. Umweltepidemiologische Studien sind gekennzeichnet von der Besonderheit, dass die zu untersuchende Exposition (also z. B. die Feinstaubbelastung am Wohnort) mit weiteren gesundheitsschädlichen Belastungen korreliert sein kann. Dabei ist zu beachten, dass die statistischen Zusammenhänge, die zwischen Luftschadstoffen und gesundheitlichen Outcomes gefunden werden, keine direkten Aussagen über deren ursächliche Beziehungen ermöglichen. Jedoch liefern die zahlreichen umweltepidemiologischen Studien, z. B. Pope et al. mit einer US-weiten Analyse [82], konsistente Ergebnisse über die statistischen Zusammenhänge zwischen erhöhten Luftschadstoffbelastungen und negativen gesundheitlichen Auswirkungen. Weisen Schadstoffe ähnliche Verteilungsmuster auf, so ist es oftmals schwierig oder methodisch auch unmöglich, die jeweiligen Effekte voneinander abzugrenzen. Nachgewiesene Zusammenhänge zwischen einem Luftschadstoff und gesundheitlichen Auswirkungen können jedoch ein Hinweis sein auf direkte (kausale) Wirkungen oder sie stehen stellver-

tretend für Schadstoffe, die die gleichen Emissionsquellen haben und mit diesen eng korrelieren. Da insbesondere bei der verkehrsbedingten Schadstoffexposition zumeist Schadstoffgemische auftreten, die sich teilweise in ihren Konzentrationen parallel verhalten, kann eine rein epidemiologische Separierung der Effekte von Einzelbestandteilen auf den Organismus schwierig bzw. nicht möglich sein [60, 61], dafür werden so aber die realistischen Gesamteffekte erfasst.

Kurz- bis mittelfristige Wirkungen von Luftschadstoffen können in experimentellen bzw. kontrollierten Studien an Zellen, Tieren oder Menschen getestet werden. Hierzu eignen sich sogenannte Panel-, Case-crossover- und Zeitreihenstudien. Diese liefern wichtige Hinweise über biologische Wirkmechanismen und subklinische Endpunkte.

Weitere experimentelle Studien (in-vitro oder tierexperimentelle Studien) zur Toxikologie ermöglichen die Untersuchung von biologischen Mechanismen unter kontrollierten Bedingungen. In diesen Studien werden seit den 1950ern Belege für die Toxizität von Luftschadstoffen erbracht [26, 57-59]. Experimente, selbst an komplexen Zellkultursystemen, können Wirkmechanismen aufzeigen, diese können jedoch nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen werden.

## Wie entstand dieses Positionspapier?

Die Autoren und Autorinnen dieses Positionspapiers sind wissenschaftliche Experten und Expertinnen zu den Themen der von ihnen jeweils verfassten Kapiteln. Diese Expertinnen und Experten wurden auf Basis von peer-reviewed Publikationen und Beiträgen zum wissenschaftlichen Stand der Diskussion zu möglichen Gesundheitseffekten von Luftschadstoffen ausgewählt.

**Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. publiziert dieses Positionspapier als führende Fachgesellschaft in der Pneumologie.**



# PROLOG

Alexandra Schneider und Holger Schulz

*Die Exposition gegenüber Luftschadstoffen, sowohl partikulärer als auch gasförmiger Natur, wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) weltweit als eine führende Gesundheitsgefährdung angesehen [8, 11, 12]. Laut WHO ist Luftverschmutzung der wichtigste umweltbedingte Risikofaktor mit besonders hoher verursachter Krankheitslast in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen [12, 13].*

Die Luftschadstoffbelastung besteht aus hochkomplexen Gemischen verschiedenster organischer und anorganischer Bestandteile natürlichen oder anthropogenen Ursprungs, die z. B. lokal bei Verbrennungs-, Abrieb- oder Aufwirbelungsprozessen entstehen oder über hunderte von Kilometern durch Ferntransport regional eingebracht werden können [14-17]. Zusätzlich wird die Schadstoffkonzentration von großräumigen und regionalen meteorologischen Verhältnissen beeinflusst. Dementsprechend können Schadstoffkonzentration und Zusammensetzung an einem Ort deutlich variieren und zeigen einen Tages-, Wochen- und Jahresgang.



Zur Abschätzung der Belastung in der Bevölkerung wird von der Legislative auf einzelne Indikatoren zurückgegriffen, die die partikuläre, wie Feinstaub bis 2,5 µm (PM<sub>2.5</sub>) bzw. bis 10 µm (PM<sub>10</sub>), und die gasförmige Belastung, wie NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, charakterisieren. Für die meisten der gemessenen Luftschadstoffe wurden über die letzten Jahrzehnte in der westlichen Welt abfallende Konzentrationen beobachtet [3, 15], sodass hier vor allem die Fragestellung der Gesundheitsgefährdung bei geringerer Schadstoffbelastung im Vordergrund steht. Allerdings leiden viele Städte und Regionen auch in Deutschland noch immer unter erheblicher Luftverschmutzung [3, 15, 18, 19]. Mittels gesetzlicher Grenzwerte, wie in der „Air Quality Directive“ der Europäischen Union [20] festgelegt, soll eine Gesundheitsgefährdung der Bevölkerung in Europa minimiert werden. Allerdings weichen die Grenzwerte der Europäischen Union, die zur Vermeidung von Beeinträchtigungen, „adverse effects“, in der Bevölkerung eingehalten werden sollten, von den Empfehlungen der WHO z.T. deutlich nach oben ab [3, 8, 21].

**Zahlreiche Studien aus Europa, Nordamerika, aber auch von anderen Kontinenten haben in den letzten Jahrzehnten schädliche Auswirkungen von Luftschadstoffen auf die Gesundheit belegt [22-27].** Historisch stand zunächst der Atemtrakt als Zielorgan im Vordergrund der Studien; inzwischen sind jedoch auch Wirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte, metabolische Effekte und Effekte auf das fetale Wachstum gut dokumentiert. Die gesundheitlichen Auswirkungen reichen von unspezifischen Atemwegssymptomen und kardiovaskulären Symptomen über Beeinträchtigungen der Lungenfunktion, vermehrte Medikamenteneinnahme und akute Exazerbation von vorbestehenden Lungenerkrankungen bis hin zur Entwicklung von chronischen Lungen-, Herz-Kreislauf- und metabolischen Erkrankungen und einer Reduktion des fetalen Wachstums und Todesfällen [25].



Studien der **letzten zehn Jahre** zeigen, dass seit dem letzten weltweiten Update der WHO Luftqualitätsrichtlinien aus dem Jahre 2006 [28, 29] **viele epidemiologische Studien innerhalb und außerhalb Europas weitere Gesundheitsendpunkte aufzeigen** (z. B. Atherosklerose, fetales Wachstum, Atemwegserkrankungen bei Kindern, kognitive Funktion und neuronale Entwicklung, Diabetes mellitus). Darüber hinaus wurden die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen der beobachteten adversen Gesundheitseffekte weiter aufgeklärt.

In der „Global Burden of Disease Study“ von 2015 [30] wird der **erhebliche Einfluss der Luftschadstoffe auf Mortalität und Morbidität vor allem durch chronische Erkrankungen** quantifiziert. Bei der vorzeitigen Mortalität weltweit lag PM<sub>2.5</sub> in der Außenluft im Jahr 2015 auf Rang 5 im Vergleich aller Risikofaktoren [31], unmittelbar hinter den allgemeinen Risikofaktoren erhöhter Blutdruck, Rauchen sowie erhöhte Glukose- und Cholesterinwerte. Mit 57 % hatten kardiovaskuläre Todesursachen (ischämische Herzerkrankungen und zerebrovaskuläre Erkrankungen) den größten Anteil. In Deutschland liegt die Krankheitslast durch Luftverschmutzung an zehnter Stelle der Risikofaktoren und ist damit auch hierzulande der wichtigste umweltbezogene Risikofaktor [32, 33]. Die WHO schätzte 2013, dass der Einfluss von Luftschadstoffen die mittlere Lebenserwartung in Europa um bis zu neun Monate reduzieren kann [29]. Vergleichbare Ergebnisse zeigt eine Studie, welche speziell die Lebenserwartung in den großen Städten Europas untersucht. In dieser Studie wird berechnet, dass bei Einhaltung der von der WHO empfohlenen Richtwerte eine Lebenszeitverlängerung von ca. sechs Monaten erreichbar wäre [6].

*In Deutschland liegt die Krankheitslast durch Luftverschmutzung an zehnter Stelle der Risikofaktoren und ist damit auch hierzulande der wichtigste umweltbezogene Risikofaktor.*

**In diesem Positionspapier fasst die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin den aktuellen Wissensstand zu den Gesundheitseffekten von Luftschadstoffen zusammen und leitet daraus Empfehlungen für einen umweltbezogenen Gesundheitsschutz ab.**

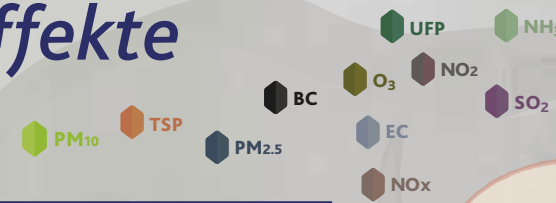


**Ein Güterwagen der Deutschen Bahn kann ca. 55t laden. Um den Feinstaub des Jahres 2016 in Deutschland zu transportieren, würden für PM<sub>10</sub> ca. 3.700 und für PM<sub>2.5</sub> ca. 1.833 Wagen benötigt.**

mehr Infos [s. 19](#)



# Negative Gesundheitseffekte von Luftschadstoffen



EINTRITTSPOFTE:  
**Atemtrakt**

## POTENTIELLE MECHANISMEN:

- entzündliche Reaktion & oxidativer Stress → subklinische Entzündung im Organismus
- Auslösen von vegetativen Reflexen → Störung der vegetativen Balance
- Überlaufen von entzündlichen Botenstoffen aus der Lunge in den Kreislauf → Beeinträchtigung von Organfunktionen
- Partikel/Partikelbestandteile gelangen aus der Lunge in den Kreislauf → Reaktionen im zentralen Nervensystem

## ASSOZIIERT MIT FOLGENDEN MÖGLICHEN AUSWIRKUNGEN:



- verminderte Lungenfunktion
- akute & häufigere Verschlechterung (Asthma, COPD)
- Anstieg der Anzahl von Bronchitiden und Pneumonien
- erhöhtes Risiko von Lungenkrebs

WISSENSCHAFTLICHE DETAILS:  
**s.37**



- Aktivierung der Blutgerinnung
  - Herzrhythmusstörungen
  - Arterienverkalkung
  - Anstieg des Blutdrucks
- erhöhtes Risiko von Herzinfarkt und Schlaganfall

**s.46**



- Störungen von Stoffwechselprozessen
  - Glukoseregulationsstörungen
  - verringerte Insulinsensitivität
- erhöhtes Risiko für Typ 2 Diabetes und Schwangerschaftsdiabetes

**s.56**



- Hinweise auf:
- verminderte neurokognitive Funktion
  - gestörte neuropsychologische Entwicklung bei Kindern
  - beschleunigte Neurodegeneration bei Erwachsenen
- Hinweise auf Demenz, Alzheimer

**s.61**



- Hinweise auf erhöhtes Asthma-Risiko im Kindesalter
- erhöhtes Risiko für reduziertes Geburtsgewicht
- Risiko für Früh- und Totgeburten
- Hinweise auf Verminderte Lungenfunktion bei Säuglingen und Kleinkindern
- erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen (Bluthochdruck, Präeklampsie)

**s.64**

Negative Gesundheitseffekte treten auch unterhalb der derzeit in Deutschland gültigen europäischen Grenzwerte auf. Bisher konnte für die wissenschaftlich gut untersuchten Schadstoffe keine Wirkungsschwelle identifiziert werden, unterhalb derer die Gefährdung der Gesundheit ausgeschlossen ist.

## FORDERUNGEN

- 1 Eine weitere **deutliche Reduktion der Luftschadstoffbelastung** ist geboten und eine Absenkung der gesetzlichen Grenzwerte erforderlich. Diese notwendige Reduktion der Luftschadstoffbelastung ist nur durch **gemeinsames, interaktives und zielorientiertes Handeln auf politischer, technologischer und individueller Ebene** erreichbar.
- 2 Hierzu muss in Deutschland eine „**Kultur zur Schadstoffvermeidung**“ auf allen Ebenen **entwickelt, gezielt gefördert und etabliert** werden.
- 3 **Multimodale Maßnahmen zur Schadstoffvermeidung** umfassen
  - **infrastrukturelle Maßnahmen** zur Förderung einer schadstoffarmen Mobilität, ein Umsteigen auf emissionsarme Technologien in Verkehr, Industrie, Energieproduktion und Landwirtschaft,
  - gezielte **Minderungsmaßnahmen bei spezifischen lokalen Emittenten** (Häfen, Flughäfen), verhaltenspräventive Maßnahmen zur Änderung des individuellen Mobilitäts- und Konsumverhaltens sowie
  - Vermeidungsstrategien zur **Reduktion der eigenen Schadstoffexposition**.

Hierfür **muss die Politik mit entsprechenden Regularien den Anreiz schaffen**. Die Exekutive und Judikative müssen die Verantwortung für deren Einhaltung konsequent übernehmen.
- 4 **Forschungsaktivitäten zur Schließung von Wissenslücken** müssen gezielt gefördert werden, z. B. im Bereich der Wirkung weiterer Schadstoffe wie von ultrafeinen Partikeln (UFP, Ultrafeinstaub), Langzeitfolgen einer Exposition im Kindesalter und mögliche protektive Wirkungen durch Ernährung oder, sekundärprophylaktisch bei bereits Erkrankten, durch Medikation.

**Viele Maßnahmen zur Luftreinhaltung führen zu erheblichen Co-Benefits durch die gleichzeitige Reduktion von Klimagasen, Lärm, Landverbrauch, innerstädtischer Aufheizung.**



# Zusammenfassung & Empfehlungen

Holger Schulz, Stefan Karrasch, Barbara Hoffmann

*Gesundheitsschädliche Effekte von Luftschadstoffen sind sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen gut untersucht und belegt. Hierzu gehören Auswirkungen auf Lungenfunktion und Lungengesundheit, auf die Mortalität, das Herz-Kreislauf-System, auf metabolische Prozesse und die fetale Entwicklung. Gesundheitliche Folgen können sowohl akut nach kurzfristigen Erhöhungen der Luftschadstoffkonzentration auftreten, wie sie z. B. von Tag zu Tag zu beobachten sind, als auch infolge einer langfristig erhöhten Luftschadstoffbelastung.*

Obwohl die Risikoerhöhungen im Vergleich zu anderen Risikofaktoren, wie z. B. aktives Rauchen oder schlechte Ernährung, relativ gering sind, ergibt sich ihre Bedeutung aus der Tatsache, dass praktisch die gesamte Bevölkerung davon betroffen ist. Das führt zu einer hohen Anzahl an attributablen Fällen und birgt ein hohes Präventionspotential. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist **Luftverschmutzung der wichtigste umweltbedingte Risikofaktor weltweit** [1, 2]. In Deutschland werden der ambienten Luftverschmutzung durch Feinstaub **ca. 600.000 verlorene Lebensjahre pro Jahr zugeschrieben** [3]; weitere Belastungen gehen von anderen Komponenten der Luftverschmutzung wie NO<sub>2</sub> und Ozon aus [4].

**Trotz Absenkung der Schadstoffwerte in den letzten Dekaden in Deutschland ist die gesundheitliche Bedeutung der Luftverschmutzung anhaltend hoch. Dies resultiert unter anderem aus der Tatsache, dass bisher keine Wirkungsschwelle identifiziert werden konnte,** unterhalb derer die Gesundheitseffekte vernachlässigt werden könnten. Das heißt, dass auch unterhalb der derzeit in Deutschland gültigen europäischen Grenzwerte erhebliche Gesundheitseffekte auftreten können. Als besonders vulnerable Gruppen sind Kinder, ältere Menschen – hauptsächlich vor dem Hintergrund des demografischen Wandels – sowie multimorbide Patienten zu betrachten, deren Risiko für schwerwiegende Folgen wie die akute Verschlechterung vorbestehender Grunderkrankungen, Krankenhauseinweisungen, kardiovaskuläre Ereignisse, Progression der Erkrankung bis hin zum Tod stark ansteigt. Die erheblichen gesundheitlichen Folgen führen in der Gesellschaft zu relevanten Kosten, die sowohl die Sozialsysteme, z. B. durch mehr Arztbesuche, Medikation oder Fehltag, als auch die Individuen belasten [5, 6]. Eine Reduktion der Luftschadstoffbelastung ist auf der anderen Seite mit einem erheblichen Gesundheitsgewinn verbunden [6, 7]. So wurde für 25 europäische Städte ab 70.000 Einwohnern bei Einhaltung der von der WHO derzeit noch empfohlenen Richtwerte eine Lebenszeitverlängerung um ca. sechs Monate berechnet und der potentielle ökonomische Gesundheitsnutzen in Europa auf 31 Billionen Euro pro Jahr geschätzt [6].



Die hier beispielhaft aufgeführten Studien zeigen auf, dass eine Reduktion der Luftschadstoffbelastung nicht nur aufgrund der politischen Für- und Vorsorgepflicht, sondern auch aus gesundheitspolitischen Gründen sowie unter ökonomischen Aspekten geboten ist. Die Einhaltung der von der WHO empfohlenen Richtwerte für die Luftschadstoffbelastung in Deutschland und Europa ist somit zu fordern [3, 8]. **Primäres Ziel muss sein, Luftschadstoffemissionen in ihrer Gesamtheit möglichst gering zu halten.** Dabei sind der Straßenverkehr, der vor allem durch seine Nähe zum Menschen sehr bedeutsam ist, die Industrie und Energieerzeugung sowie die Landwirtschaft die vier wichtigsten Emittenten in Deutschland. Darüber hinaus können lokal oder saisonal spezifische Quellen bedeutsam sein, z. B. die Verbrennung von Schweröl in der Schifffahrt, Emissionen von Flughäfen und Kleinfeuerungsanlagen.

**Die aus gesundheitlicher Sicht notwendige Reduktion der Emissionen ist nur durch gemeinsames, interaktives und zielorientiertes Handeln auf politischer, technologischer und individueller Ebene erreichbar** und setzt die bewusste und aktive Verantwortungsübernahme aller beteiligten Akteure und damit letztlich eines jeden Bürgers in Deutschland voraus. Die primäre Frage auf jeder dieser drei Handlungsebenen muss daher jene nach der Verantwortung und dem konkreten Beitrag zur Reduktion der Luftschadstoffemissionen sein.

Eine substantielle Expositionsminde rung kann nur durch Reduktion der Luftschadstoffemissionen mittels **(i) infrastruktureller Maßnahmen und Vermeidungsstrategien, (ii) technischer Innovationen** sowie ergänzend durch **(iii) verhaltenspräventive Maßnahmen** erreicht werden. Auf politischer und gesellschaftlicher Ebene wird derzeit ein ganzes Bündel an Maßnahmen zur **Verbesserung der Situation vor allem in den Städten** diskutiert und z.T. umgesetzt, vom Ausbau des öffentlichen Nah- und Fernverkehrs, Förderung der E-Mobilität einschließlich E-Bikes, Ausbau von Carsharing-Modellen und Förderung der individuellen autofreien Mobilität durch Fahrrad(schnell)wege bis hin zu verkehrs- und städtebaulichen Maßnahmen im Rahmen der nachhaltigen Stadtentwicklung zur Reduktion des Kraftfahrzeugverkehrs. Co-Benefits eines Umbaus unserer Mobilität können durch die gleichzeitige Reduktion von Lärm und Landverbrauch, eine Verringerung der innerstädtischen Aufheizung, eine Erhöhung der Lebensqualität sowie durch einen gesundheitsförderlichen Anstieg der körperlichen Aktivität erzielt werden. Weitere wichtige lufthygienische Maßnahmen betreffen Industrie und Energieerzeugung mit einem Umsteigen auf emissionsarme Technologien, eine Reduktion der landwirtschaftlichen Emissionen durch Beschränkungen der Ammoniumemissionen sowie lokale Maßnahmen bei spezifischen lokalen Emittenten. Bei der Mehrzahl der Maßnahmen zur Luftreinhaltung kommt es durch die gleichzeitige Reduktion von Klimagasen darüber hinaus zu erheblichen Co-Benefits mit einer klimafreundlichen Politik. Weitere bestehende Technologien zur Erhaltung der Mobilität und der Energieversorgung müssen kontinuierlich verbessert und neue entwickelt werden. Dazu hat die Politik mit entsprechenden Regularien den Anreiz zu schaffen und die Verantwortung für deren Einhaltung ist von der Exekutive und Judikative konsequent zu übernehmen. Zusätzlich erwarten wir von der Industrie, dass die **entwickelten und verfügbaren Luftreinhaltungstechnologien zeitnah auf dem Markt angeboten werden. Im Verantwortungsbereich von uns allen liegt es, die Nachfrage und den Bedarf in unserem Konsumverhalten klar zu signalisieren.**



**Verhaltenspräventive Maßnahmen** bestehen einerseits aus der Reduktion der eigenen Schadstoffproduktion durch Änderung des Mobilitäts- und Konsumverhaltens; andererseits sind zum Schutz der Gesundheit sowohl in der Primär- wie auch in der Sekundärprävention Maßnahmen zur Reduktion der eigenen Schadstoffexposition möglich. Hierzu gehören die Nutzung von Verkehrswegen mit geringerer Schadstoffbelastung, z. B. Nebenstraßen oder verkehrsberuhigte Bereiche, vor allem bei aktiver Bewegung (Fahrradfahren und zu Fuß gehen) bis hin zur Auswahl von Ort und Zeit für sportliche Aktivitäten und das Lüftungsverhalten in der Wohnung. Die Zeiten hoher Belastung können von Ort zu Ort und in Abhängigkeit von der Jahreszeit oder der Witterung variieren, lassen sich aber für viele Regionen auf Internetseiten abrufen (z. B. für München <http://aqicn.org/city/munich/de/>). In diesem Zusammenhang sind die öffentlichen Warnungen und Empfehlungen an Bewohner betroffener Gebiete an Tagen mit besonders hohen Luftschadstoffkonzentrationen, z. B. die Ozonbelastung im Sommer, zu beachten.

Angesichts des derzeitigen Sachstandes und der jüngsten Diskussionen bezüglich städtischer Luftschadstoffbelastungen erscheint eine schnellere Umsetzung dieser Maßnahmen wünschenswert, die allerdings auch von einer entsprechenden Akzeptanz in der Bevölkerung und einem Umdenken begleitet sein muss. So gilt es z. B. die selbstverständliche Nutzung des Kraftfahrzeuges durch das Selbstverständnis einer schadstoffarmen Mobilität abzulösen, wie dies z.T. in anderen europäischen Ländern der Fall ist. Es wird empfohlen, dies durch entsprechende öffentliche Kampagnen und Publicity zu fördern; insbesondere sollten Personen des öffentlichen Interesses ihre Vorbildfunktion wahrnehmen und z. B. aktive Mobilität (Fahrradfahren, zu Fuß gehen), soweit realisierbar, vorleben.

Jenseits der dargestellten Evidenz zur gesundheitlichen Wirkung von Luftschadstoffen und der daraus abgeleiteten Handlungsempfehlungen bestehen weiterhin substantielle Wissenslücken zu einer Reihe von Fragen. **Die vorliegenden Daten konzentrieren sich überwiegend auf wenige Luftschadstoffe. Die Belastung mit weiteren Schadstoffen, etwa ultrafeinen Partikeln (UFP, Ultrafeinstaub), ist bislang weniger umfassend untersucht und hinsichtlich ihrer Anzahlkonzentration in der Luft nicht gesetzlich geregelt.** Darüber hinaus sind die Differenzierung der Effekte einzelner Komponenten des Luftschadstoffgemisches sowie deren mögliche Interaktionen bzw. synergistische Effekte für eine gezielte gesetzliche Regulierung von Interesse. Eine weitere offene Frage betrifft die untere Wirkungsschwelle von Luftschadstoffen. Viele epidemiologische Studien beobachten eine lineare Expositions-Wirkungsbeziehung weit unterhalb der europäischen Grenzwerte und sogar unterhalb der niedrigeren WHO-Richtwerte. Bisher gibt es keine eindeutigen Hinweise auf Schwellenwerte von Schadstoffkonzentrationen, unterhalb derer keine Gesundheitseffekte zu erwarten sind. Auch ist für viele Gesundheitsendpunkte der Zusammenhang zwischen Expositionsdauer und Krankheitsverursachung noch nicht hinreichend untersucht. Ebenso besteht im Hinblick auf die Langzeitfolgen einer Exposition im Kindesalter Forschungsbedarf, um die vorliegenden Hinweise auf eine frühe Disposition für insbesondere obstruktive Atemwegserkrankungen im Erwachsenenalter zu substantiieren. Zur Frage der genetischen Suszeptibilität im Hinblick auf gesundheitsschädliche Effekte von Luftschadstoffen [9] sowie möglicher protektiver Wirkungen der Ernährung [10] ist die gegenwärtige Datenlage ebenfalls noch unbefriedigend. Es wird daher empfohlen, gezielt die Forschungsaktivitäten für diese Fragestellungen durch Ausschreibungen europaweit zu fördern.



**UFP** **Die Belastung mit weiteren Schadstoffen, etwa ultrafeinen Partikeln (UFP, Ultrafeinstaub), ist bislang weniger umfassend untersucht und hinsichtlich ihrer Anzahlkonzentration in der Luft nicht gesetzlich geregelt.** Darüber hinaus sind die Differenzierung der Effekte einzelner Komponenten des Luftschadstoffgemisches sowie deren mögliche Interaktionen bzw. synergistische Effekte für eine gezielte gesetzliche Regulierung von Interesse. Eine weitere offene Frage betrifft die untere Wirkungsschwelle von Luftschadstoffen. Viele epidemiologische Studien beobachten eine lineare Expositions-Wirkungsbeziehung weit unterhalb der europäischen Grenzwerte und sogar unterhalb der niedrigeren WHO-Richtwerte. Bisher gibt es keine eindeutigen Hinweise auf Schwellenwerte von Schadstoffkonzentrationen, unterhalb derer keine Gesundheitseffekte zu erwarten sind. Auch ist für viele Gesundheitsendpunkte der Zusammenhang zwischen Expositionsdauer und Krankheitsverursachung noch nicht hinreichend untersucht. Ebenso besteht im Hinblick auf die Langzeitfolgen einer Exposition im Kindesalter Forschungsbedarf, um die vorliegenden Hinweise auf eine frühe Disposition für insbesondere obstruktive Atemwegserkrankungen im Erwachsenenalter zu substantiieren. Zur Frage der genetischen Suszeptibilität im Hinblick auf gesundheitsschädliche Effekte von Luftschadstoffen [9] sowie möglicher protektiver Wirkungen der Ernährung [10] ist die gegenwärtige Datenlage ebenfalls noch unbefriedigend. Es wird daher empfohlen, gezielt die Forschungsaktivitäten für diese Fragestellungen durch Ausschreibungen europaweit zu fördern.



## KURZ GEFASST:

**Gesundheitsschädliche Effekte** von Luftschadstoffen sind sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen gut belegt. Besonders **Kinder, ältere und kranke Menschen** sind gefährdete Bevölkerungsgruppen.

Die gesundheitlichen Auswirkungen betreffen den **Atemtrakt**, das **Herz-Kreislauf-System**, **metabolische Erkrankungen**, den **fetalen Organismus** sowie potentiell auch die **neurologische Entwicklung** in Kindheit und Alter.

**Gesundheitliche Folgen reichen von erhöhter Sterblichkeit** und Zunahme von Erkrankungen bis hin zu häufigeren Krankenhauseinweisungen, vermehrter Symptomatik und erhöhtem Medikamentenverbrauch.

Diese gesundheitlichen Folgen können sowohl **akut nach kurzfristiger Erhöhung** der Luftschadstoffkonzentration als auch bei **langfristig erhöhter Luftschadstoffkonzentration**, z. B. an der Wohnadresse, auftreten.

Die erheblichen gesundheitlichen Folgen führen in der Gesellschaft zu **relevanten Kosten**, die sowohl die Sozialsysteme als auch die Individuen belasten.

Obwohl sich die Luftschadstoffbelastung in den letzten Jahrzehnten vielerorts verbessert hat, liegen die **Werte in Deutschland weiterhin überwiegend oberhalb** der empfohlenen WHO-Richtwerte. Erschwerend ist, dass eine Wirkungsschwelle, unterhalb derer keine Gesundheitsgefährdung vorkommt, nicht bekannt ist. **Eine Reduktion des Risikos ist das Ziel.**

Zusätzlich treten **regional hohe Belastungsspitzen** mit Überschreitung der gesetzlichen Grenzwerte auf, wovon vor allem große Bevölkerungsanteile in den Ballungsgebieten betroffen sind.





# Inhaltsverzeichnis

## Luftschadstoffbelastung in Deutschland

Einleitung	14
Ausgewählte Luftschadstoffe	16
 <b>PM<sub>10</sub></b>  <b>PM<sub>2.5</sub></b> Feinstaub – PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub>	16
 <b>UFP</b> Ultrafeinstaub (ultrafeine Partikel)	16
 <b>EC</b> Kohlenstoffpartikel / Dieselruß	17
 <b>NO<sub>x</sub></b> Stickoxide – NO <sub>x</sub>	18
 <b>O<sub>3</sub></b> Ozon – O <sub>3</sub>	18
Emissionen von Luftschadstoffen	19
Die wichtigsten Quellen der Luftschadstoffemission	19
Emissionsentwicklung	20
Immissionsentwicklung von ausgewählten Luftschadstoffen in Deutschland	20
 <b>PM<sub>10</sub></b> Feinstaub – PM <sub>10</sub>	22
 <b>PM<sub>2.5</sub></b> Feinstaub – PM <sub>2.5</sub>	22
 <b>NO<sub>2</sub></b> Stickstoffdioxid – NO <sub>2</sub>	24
 <b>O<sub>3</sub></b> Ozon – O <sub>3</sub>	24
 <b>EC</b>  <b>UFP</b> Dieselruß, EC/OC und Ultrafeinstaub	25
EU-Grenzwerte für Luftschadstoffkonzentrationen und Trends der Grenzwertüberschreitungen für PM <sub>10</sub> , NO <sub>2</sub> und O <sub>3</sub> in Deutschland	27
 <b>PM<sub>10</sub></b> Feinstaub – PM <sub>10</sub>	27
 <b>NO<sub>2</sub></b> Stickstoffdioxid – NO <sub>2</sub>	28
 <b>O<sub>3</sub></b> Ozon – O <sub>3</sub>	28
Luftbelastung in Ballungsräumen	30
Gesundheitseffekte	32
Gesundheitliche Wirkungen von Luftschadstoffen	32
Toxikologie – Epidemiologie	32
Bewertung von identifizierten Zusammenhängen	33
Der Environmental Burden of Disease (EBD)-Ansatz zur Abschätzung umweltbezogener Krankheitslasten	34
Mortalität	35
Kurzfristige Effekte	35
Langzeiteffekte	35
Empfindliche Populationen – vulnerable Gruppen	36
Wirkorte der Luftschadstoffe	37
 <b>Atemwegssystem</b>	37
Luftschadstoffassoziierte Mortalität in der Allgemeinbevölkerung aufgrund von Atemwegserkrankungen	37
Lungenfunktion in der Allgemeinbevölkerung	38
Chronisch Obstruktive Lungenerkrankungen – COPD	39
Asthma bronchiale	39
Atemwegsinfekte / Bronchitis / Pneumonie	40
Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD)	42
Lungenkrebs	43
 <b>Herz-Kreislauf-System</b>	46
Mortalität und Morbidität	46
Biologische Mechanismen	48



Kardiovaskuläre Endpunkte	48
Vegetative Balance	48
Arrhythmien	49
Vaskuläre Regulation und Atherosklerose	49
Vaskuläre Regulation	49
Blutdruck, Hypertonie	50
Knöchel-Arm-Index	51

Vaskuläre Veränderungen: Intima-Media-Dicke der Arteriae Carotis, Koronaratherosklerose, Stenose der A. carotis interna	51
Herzinsuffizienz	52
Myokardinfarkt	53
Schlaganfall	54



<b>Glukosetoleranz und Diabetes</b>	56
Biologische Mechanismen	56
Epidemiologische Evidenz	57
Zuckerstoffwechsel	57
Inzidenz des Typ 1 Diabetes	58
Inzidenz des Typ 2 Diabetes	58
Insulinresistenz	59
Schwangerschaftsdiabetes	60



<b>Neurodegenerative Erkrankungen und neurokognitive Entwicklung bei Kindern</b>	61
Biologische Mechanismen	61
Epidemiologie	62



<b>Schwangerschaft und in utero Exposition: mütterlicher Organismus und kindliche Entwicklung</b>	64
Schwangerschaftsbluthochdruck und Präeklampsie	64
Maternaler Blutdruck	64
Plazentafunktion	65
Fetales Wachstum	65
Geburtsgewicht	66
Schwangerschaftsdauer, Früh- und Totgeburten	67
Frühkindliche Lungenfunktion	67
Allergische Erkrankungen	68

<b>Mechanismen &amp; Biomarker</b>	70
Grundsätzliche Mechanismen	70
Zielorgan Atemtrakt	71
Entzündliche Reaktion im Organismus – „low-grade systemic inflammation“	72
Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System	74
Elektrophysiologie des Herzens	74
Blutdruck, Gefäßregulation	74
Blut/Gerinnungssystem	74
Glukosetoleranz und Diabetes	75
Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem	76
Mütterlicher Organismus und kindliche Entwicklung	77

<b>Literaturverzeichnis</b>	78
-----------------------------	----

# Luftschadstoffbelastung in Deutschland

Josef Cyrys

## Einleitung

*Gemäß der Definition vom VDI [34] ist ein Luftschadstoff „eine Beimengung der Luft, die sowohl die menschliche Gesundheit als auch die Biosphäre gefährden kann. Die Herkunft eines Luftschadstoffes kann sowohl natürlich (z. B. Schwefeldioxid, SO<sub>2</sub>, aus Vulkanen) als auch anthropogen (vom Menschen verursacht) bedingt sein.“*

Um die Luftqualität zu verbessern bzw. zu überwachen wurde erstmalig 1974 ein Bundes-Immissionschutzgesetz erlassen, das eine Emissionsbegrenzung nach dem Stand der Technik in Belastungsgebieten fordert. Außerdem ist die Qualität der Außenluft EU-weit nach einheitlichen Vorgaben zu überwachen und zu bewerten. Die gesetzliche Grundlage hierfür ist die EU-Luftqualitätsrichtlinie 2008/50/EG mit ihrer Änderung 2015/1480/EG [20]. Diese europäische Richtlinie und deren Änderung sind mit der 39. Verordnung zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (39. BImSchV) in das deutsche Recht überführt worden. Das Umweltbundesamt (UBA) [35] führt folgende Luftschadstoffe auf, für die es in Deutschland entweder Richtlinien über nationale Emissionshöchstmengen (z. B. für Ammoniak), Zielwerte oder Grenzwerte (siehe Tabelle 1) gibt:

- NH<sub>3</sub> • Ammoniak (NH<sub>3</sub>)
- NO<sub>x</sub> • Stickoxide (NO<sub>x</sub>, NO<sub>2</sub>)
- O<sub>3</sub> • Ozon (O<sub>3</sub>)
- PM<sub>10</sub> • Feinstaub (unter besonderer Berücksichtigung der Größenfraktionen PM<sub>2,5</sub> und PM<sub>10</sub>)
- EC • Flüchtige organische Verbindungen ohne Methan (NMVOC)
- CO • Kohlenstoffmonoxid (CO)
- SO<sub>2</sub> • Schwefeldioxid (SO<sub>2</sub>)
- Benzo(a)pyren im Feinstaub
- Metalle (Arsen, Blei, Cadmium, Nickel) im Feinstaub
- Benzol

Die für die Überwachung der Luftqualität in Deutschland verantwortlichen Behörden der Länder betreiben Luftgütemessstationen, die nach rechtlichen Vorgaben aufzustellen sind. Die Messstationen sollen zum einem die höchsten Schadstoffkonzentrationen erfassen, denen die Bevölkerung ausgesetzt ist. Zum anderen sollen Konzentrationsdaten erfasst werden, die für die Exposition der Bevölkerung allgemein repräsentativ sind. Deshalb findet man besonders viele Messstationen in Städten und Ballungsräumen (z. B. befanden sich 2016 fast 80 % der Messstationen für NO<sub>2</sub> in Städten), entweder direkt in der Nähe von vielbefahrenen Straßen (50 % verkehrсна Messstationen) oder in typischen städtischen Wohngebieten (30 % waren Stationen im städtischen Hintergrund). Die Luftmessstationen werden gemäß der gesetzlichen Vorgaben (39. Verordnung über Luftqualitätsstandards und Emissionshöchstmengen [39. BImSchV]) betrieben. Vorschriften zur Standortauswahl der Luftmessstationen (städtischer und ländlicher Hintergrund, verkehrs- und industriebezogen) enthält Anlage 3 der 39. BImSchV. Zum Schutz der menschlichen Gesundheit sind die Messstandorte insbesondere so zu wählen, dass Bereiche, in denen die höchsten Werte auftreten und in denen die Bevölkerung den Luftschadstoffen über einen längeren Zeitraum ausgesetzt ist, erfasst werden (39. BImSchV, Anlage 3, B, 1.a).

Die gesetzlichen Lagevorschriften für verkehrsbezogene Stationen sind wie folgt (39. BImSchV, Anlage 3, C):

(a) soweit möglich nicht mehr als 10 Meter vom Fahrbahnrand und

(b) soweit möglich mehr als 25 Meter von der nächsten Kreuzung.

Messstationen für den städtischen Hintergrund müssen grundsätzlich für eine Fläche von mehreren Quadratkilometern repräsentativ sein (39. BImSchV, Anlage 3, b, 1.c).

Nach den europäischen Vorgaben ist das gesamte Hoheitsgebiet in Beurteilungsgebiete einzuteilen und zu beurteilen. Eine flächendeckende Abdeckung mit Messungen kann nicht gewährleistet werden und ist auch nicht in der Richtlinie vorgesehen. Aus der Kombination von Einwohnerzahl und Belastungssituation in jedem einzelnen Beurteilungsgebiet ergibt sich die Zahl und Art (verkehrsnah, städtischer Hintergrund) der Messstationen, die pro Schadstoff im jeweiligen Gebiet mindestens zu betreiben sind. Spätestens alle fünf Jahre muss diese Zuordnung durch die Europäische Kommission überprüft werden. Verstöße können Vertragsverletzungsverfahren nach sich ziehen. **In Deutschland werden die Luftschadstoffkonzentrationen an mehr als 650 Messstationen überwacht.** Die Anzahl der Messstationen, ihre Lage und die an jeder Messstation gemessenen Luftschadstoffe (das Messprogramm ist nicht an jeder Station gleich) werden von den verantwortlichen Landesbehörden dokumentiert und veröffentlicht [36].

Die zu messenden Schadstoffe wurden im Laufe der Jahre an geänderte Schadstoffbelastungen, messtechnische Möglichkeiten und an neue Erkenntnisse zur gesundheitlichen Relevanz angepasst. Waren es in den 1960er-Jahren noch Ruß und grober Staub, so wurde in den 70er-Jahren Schwefeldioxid (saurer Regen) oder Blei (verbleites Benzin) als Problem erkannt. Später rückten der sommerliche Photosmog mit der Leitsubstanz Ozon und ab Mitte der 90er-Jahre zunehmend Feinstaub und Stickstoffdioxid in den Fokus. Mittlerweile gibt es in Deutschland keine Überschreitungen der geltenden Luftschadstoffgrenzwerte für Schwefeldioxid, Kohlenmonoxid, Benzol und Blei mehr [15]. Auch die gesetzlichen EU-Grenzwerte für Feinstaub werden in den letzten Jahren weitgehend eingehalten, jedoch liegen die EU-Grenzwerte [20] zum Teil deutlich oberhalb der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vorgeschlagenen Richtwerte (siehe Tabelle 1) [8].

	WHO-Richtwerte	EU-Grenzwerte
PM <sub>2,5</sub>	10 µg/m <sup>3</sup> Jahresmittelwert	25 µg/m <sup>3</sup> Jahresmittelwert
	25 µg/m <sup>3</sup> 24-Stunden-Maximum (3)	
PM <sub>10</sub>	20 µg/m <sup>3</sup> Jahresmittelwert	40 µg/m <sup>3</sup> Jahresmittelwert
	50 µg/m <sup>3</sup> Tagesmittelwert (3)	50 µg/m <sup>3</sup> Tagesmittelwert (35)
NO <sub>2</sub>	40 µg/m <sup>3</sup> Jahresmittelwert	40 µg/m <sup>3</sup> Jahresmittelwert
	200 µg/m <sup>3</sup> 1-Stunden-Maximum	200 µg/m <sup>3</sup> 1-Stunden-Maximum (18)
O <sub>3</sub>	100 µg/m <sup>3</sup> 8-Stunden-Maximum	120 µg/m <sup>3</sup> 8-Stunden-Mittelwert (25)

**So gilt zum Beispiel für den PM<sub>10</sub>-Feinstaub ein EU-Jahresmittelgrenzwert von 40 µg/m<sup>3</sup>, während der WHO-Richtwert lediglich 20 µg/m<sup>3</sup> beträgt.** Im Gegensatz zu den oben genannten Schadstoffen liegen die **Stickstoffdioxid-Konzentrationen in Ballungsräumen derzeit häufig oberhalb geltender EU-Grenzwerte und in ländlichen Gebieten ist die Außenluft durch zu hohe Ozonwerte belastet** [3, 15]. Die aus lufthygienischer Sicht bedeutsamsten Luftschadstoffe in der Umgebungsluft werden in den folgenden Abschnitten näher beschrieben.

Eine aktuelle Karte aller Messstationen in Deutschland (sortiert nach Luftschadstoffen) kann unter <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luftbelastung/aktuelle-luftdaten/> abgerufen werden (Reiter „Stationen“).

**Tabelle 1:** Vergleich der aktuellen WHO-Richtwerte und der in Deutschland geltenden EU-Grenzwerte. (Zahl in Klammern = Anzahl der maximal erlaubten Überschreitungen pro Jahr)





## Ausgewählte Luftschadstoffe



**PM<sub>2.5</sub> Feinstaub – PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>**

Feinstaub ist eine Fraktion des Schwebstaubs, der auch als Gesamtschwebstaub (Total Suspended Particulates, TSP) bezeichnet wird. Unter Schwebstaub versteht man feste oder flüssige Schwebstoffe (Aerosole), die in der Atmosphäre suspendiert sind und nicht sofort zu Boden sinken, sondern eine gewisse Zeit in der Luft verweilen. In der englischsprachigen Literatur wird für Schwebstaub der Begriff „Particulate Matter – PM“ verwendet. Im Folgenden werden die Schwebstaubpartikel als Partikel oder PM bezeichnet.

Die Unterteilung des Schwebstaubs in sogenannte Fraktionen erfolgt am häufigsten nach Größe der Partikel. Unter PM<sub>10</sub> versteht man im Allgemeinen alle Partikel, deren aerodynamischer Durchmesser kleiner als 10 µm (Mikrometer) ist. Die genaue Definition zeigt, dass aufgrund des Messprinzips und der kontinuierlichen Größenverteilung der Partikel keine ganz scharfe Trennung möglich ist: PM<sub>10</sub>-Feinstaub sind Partikel, die einen definierten größenselektierenden Lufteinlass passieren, der für einen aerodynamischen Durchmesser von 10 µm eine Abscheidewirksamkeit von 50 % aufweist. Hierbei bezieht sich der aerodynamische Durchmesser auf das Verhalten eines kugelförmigen Partikels mit der Dichte 1 g/cm<sup>3</sup>, das die gleiche Sinkgeschwindigkeit aufweist wie das betrachtete Partikel. Eine Teilmenge des PM<sub>10</sub> sind die noch feineren Teilchen, deren aerodynamischer Durchmesser weniger als 2,5 µm beträgt. Diese bezeichnet man als PM<sub>2.5</sub>. Im Gegensatz dazu wird der Größenbereich von 2,5 bis 10 µm als „Grobfraktion“ des Feinstaubes oder als „coarse fraction“ benannt. Beide Fraktionen (PM<sub>10</sub> und PM<sub>2.5</sub>) werden in der deutschsprachigen Literatur als Feinstaub bezeichnet, wohingegen im Englischen nur die PM<sub>2.5</sub>-Fraktion als Feinstaub (fine particles) tituiert wird. Beide Fraktionen werden üblicherweise als Massenkonzentration in µg/m<sup>3</sup> angegeben.

**Feinstaub kann natürlichen Ursprungs sein (beispielsweise als Folge von Bodenerosion oder Vulkanausbrüchen) oder durch menschliches Handeln erzeugt werden.** Er kann primär als Feinstaub entstehen oder sich sekundär durch Kondensationsprozesse aus Vorläufersubstanzen und/oder Agglomeration von kleineren Partikeln bilden. Die wichtigsten anthropogenen Quellen des Feinstaubes sind der Kraftfahrzeugverkehr (Verbrennungsmotoren, Reifen- und Straßen- und Bremsenabrieb), Industrieprozesse, Kraft- und Fernheizwerke, Abfallverbrennungsanlagen, Öfen und Heizungen in Wohnhäusern und die Landwirtschaft [3, 15]. Luftschadstoffe aus natürlichen Quellen werden von Luftströmungen aufgewirbelt bzw. verteilt, gelangen bei Vulkanausbrüchen in die Atmosphäre oder aus den Meeren in die Luft. Weitere natürliche Quellen von Feinstaub sind Bestandteile von Bakterien, Pollen, Sporen von Pilzen oder feinste Tier- und Pflanzenreste. Entsprechend besteht Feinstaub in der Umgebungsluft aus den unterschiedlichsten Substanzen in Form von hochkomplexen Gemischen. Die dominierende Staubquelle in städtischen Gebieten ist der Straßenverkehr. Dabei wird der Feinstaub nicht nur direkt als Folge der Verbrennung in Motoren erzeugt, sondern auch durch Bremsen-, Reifen- und Straßenabrieb sowie durch die Aufwirbelung des Staubes von der Straßenoberfläche. Die Landwirtschaft stellt eine weitere wichtige Quelle für den Feinstaub dar. Hierbei tragen die Emissionen gasförmiger Vorläuferstoffe (z. B. die Ammoniakemissionen aus der Tierhaltung) zur sekundären Feinstaubbildung bei. Neben der Stärke der Emissionsquellen wird die Feinstaubbelastung auch durch die meteorologischen Bedingungen (Windrichtung, Windgeschwindigkeit und die Schichtung der Atmosphäre) bestimmt.

### **UFP Ultrafeinstaub (ultrafeine Partikel)**

Ultrafeinstaub (ultrafeine Partikel, UFP) sind Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von weniger als 0,1 µm (100 nm). Da UFP nur geringe Massenanteile an PM von wenigen Prozenten haben, kann ihre Konzentration nicht in Form der Massenkonzentration (µg/m<sup>3</sup>) wie für PM gemessen werden, sondern sie wird in Partikelanzahlkonzentration (Partikel/cm<sup>3</sup>) angegeben. UFP haben typischerweise einen großen Anteil an der Gesamtanzahl aller Partikel im Feinstaub von über 90 %.



UFP entstehen in erster Linie aus Verbrennungsprozessen und photochemischen Reaktionen durch heterogene und homogene Nukleation. Die zunächst in hoher Konzentration entstehenden Partikel von weniger als 1 nm Durchmesser weisen ähnlich wie Gasmoleküle eine ungeordnete Zitterbewegung auf und können sich so kurz nach ihrem Entstehen zu größeren Teilchenagglomeraten zusammenlagern. Somit stellen ultrafeine Partikel-Gasgemische (Aerosole) ein dynamisches System dar, das sich im Lauf der Zeit verändert. Die Teilchen wachsen durch Koagulation und Kondensation und können durch Verdampfung schrumpfen, sodass sich sowohl die Konzentration als auch die Größenverteilung der Partikel, je nach den thermodynamischen Bedingungen, ständig verändert.

Ähnlich wie Feinstäube sind ultrafeine Partikel in aller Regel ein komplexes Gemisch verschiedenster chemischer Substanzen, wobei die Zusammensetzung von der vorherrschenden Quelle dominiert wird. Meist bestehen UFP aus Metallen und Kohlenstoffverbindungen. In der Regel haben sie eine Hülle, die während des Abkühlungsprozesses durch Anlagerungsprozesse entsteht. Wegen ihrer geringen Größe besitzen UFP eine sehr große massenspezifische Teilchenoberfläche. An diese große Gesamtoberfläche können sich weitere schädliche Stoffe, insbesondere organische Substanzen, anlagern. **Außerdem können die UFP bis in die Lungenperipherie vordringen [37]. Damit stehen die UFP im Verdacht, die Gesundheit stärker zu gefährden als die größeren Partikel des Feinstaubes.** In der Tat legen einige epidemiologische und toxikologische Studien nahe, dass von UFPs in der Umgebungsluft eine schädliche Wirkung auf die menschliche Gesundheit ausgeht [38]. Die Durchführung von epidemiologischen Studien ist allerdings erschwert, da eine routinemäßige Überwachung von UFP in der Umgebungsluft an amtlichen Messstationen nicht stattfindet. Die Konzentration von UFP wird daher nur an ausgewählten Messstationen meist im Zusammenhang mit Forschungsprojekten gemessen. Somit ist die Anzahl der Studien zu Kurz- und Langzeiteffekten zu gering, um eine Gesundheitsgefährdung durch UFP eindeutig nachzuweisen und folglich gesetzliche Grenzwerte oder Richtwerte für UFP abzuleiten.

### **EC Kohlenstoffpartikel / Dieselruß**

Ruß besteht aus elementarem Kohlenstoff (Elemental Carbon, EC) und ist ein Produkt der unvollständigen Verbrennung von festen oder flüssigen kohlenstoffhaltigen organischen Substanzen (Dieselkraftstoff, Heizöl, Holz und Kohle). Rußpartikel enthalten in der Regel Anlagerungen anderer kohlenstoffhaltiger Verbindungen, wie z. B. von Dioxinen oder polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, da diese ebenfalls bei der unvollständigen Verbrennung entstehen. Die Teilchengröße von Dieselruß beträgt weniger als 1 µm. Nach der primären Partikelbildung unterliegen die Rußpartikel weiteren Prozessen, wie Oberflächenwachstum, Koagulation und Agglomeration, die die ursprüngliche Partikelgröße und -masse stark verändern.

Während PM<sub>10</sub>-Feinstaub hinsichtlich seiner Zusammensetzung ein sehr komplexes Gemisch darstellt und von mehreren Quellen emittiert wird, besteht bei Ruß zumindest in Straßennähe ein relativ enger Zusammenhang zum Kfz-Verkehr als hauptsächlicher Verursacher. Dabei sind vor allem Dieselfahrzeuge eine Quelle für Rußpartikel, jedoch entstehen diese ebenfalls, wenn auch in deutlich geringerer Anzahl, bei Verbrennungsprozessen von Benzinmotoren. Wegen seiner wichtigsten Emissionsquelle (Straßenverkehr) wird Ruß oft als Marker für die Verkehrsbelastung (neben Stickstoffdioxid, NO<sub>2</sub>) in epidemiologischen Studien betrachtet (siehe unten).

Rußpartikel werden ebenfalls nicht gesetzlich reguliert, sondern gehen in die Luftqualitätsüberwachung lediglich durch ihren Beitrag zur Masse von PM<sub>2.5</sub> bzw. PM<sub>10</sub> ein. Im Rahmen von Forschungsprojekten kann der Rußanteil durch spezifische Messmethoden (Schwärzung) identifiziert werden.



### **NO<sub>x</sub> Stickoxide – NO<sub>x</sub>**

Stickstoffoxide entstehen bei Verbrennungsprozessen bei hohen Temperaturen durch Reaktion von Sauerstoff mit Stickstoff. Dabei reagiert Sauerstoff mit Stickstoff und bildet Stickstoffmonoxid (NO) und zu einem geringeren Ausmaß Stickstoffdioxid (NO<sub>2</sub>). In weiteren Oxidationsreaktionen wird NO unter Beteiligung von Sauerstoff, Ozon und organischen Verbindungen zu NO<sub>2</sub> aufoxidiert. NO<sub>2</sub> ist sehr reaktiv und nimmt in Gegenwart von Sonnenlicht gemeinsam mit organischen Verbindungen und Sauerstoff an der Bildung von Ozon und anderen Photooxidantien sowie Salpetersäure teil. Somit sind Stickstoffoxide für die sommerliche Ozonbildung mit verantwortlich. Über die Reaktion von Salpetersäure mit Ammoniak tragen sie zudem zur Entstehung von Ammoniumnitrat und damit zur sekundären Feinstaubbildung bei.

Die Hauptquellen von Stickstoffoxiden sind Verbrennungsmotoren und Feuerungsanlagen für Kohle, Öl, Gas, Holz und Abfälle. In Ballungsgebieten ist der Straßenverkehr die bedeutendste NO<sub>x</sub>-Quelle. Hohe NO<sub>2</sub>-Werte werden überwiegend in direkter Nachbarschaft vielbefahrener Straßen gemessen. Somit ist NO<sub>2</sub> einerseits als Gas zu betrachten, das durch Kraftfahrzeuge (insbesondere Dieselfahrzeuge) freigesetzt wird. Andererseits kann man NO<sub>2</sub> als Indikator für weitere verkehrsabhängige Schadstoffe wie ultrafeine Partikel, Ruß (elementaren Kohlenstoff) etc. ansehen, die ein ähnliches Ausbreitungsmuster wie das Gas NO<sub>2</sub> aufweisen.

### **O<sub>3</sub> Ozon – O<sub>3</sub>**

Ozon (O<sub>3</sub>) ist ein farbloses und giftiges Gas, welches in der oberen Atmosphäre (Stratosphäre) eine natürliche Ozonschicht bildet und die Erde vor der schädlichen Ultraviolettstrahlung der Sonne schützt. In Bodennähe entsteht es bei intensiver Sonneneinstrahlung durch komplexe photochemische Prozesse aus Vorläuferschadstoffen (vor allem aus Stickstoffdioxid und flüchtigen organischen Verbindungen). Ozon ist also als typischer Vertreter der „sekundären“ Luftschadstoffe anzusehen. Hohe Ozonkonzentrationen treten typischerweise in den Sommermonaten auf. Sie sind typischerweise nicht direkt in der Nähe der Quellen von den Vorläuferschadstoffen am höchsten, sondern am Stadtrand und den angrenzenden ländlichen Gebieten, da in den Innenstädten Ozon effektiv durch Stickstoffmonoxid (NO) aus den Autoabgasen abgebaut wird.



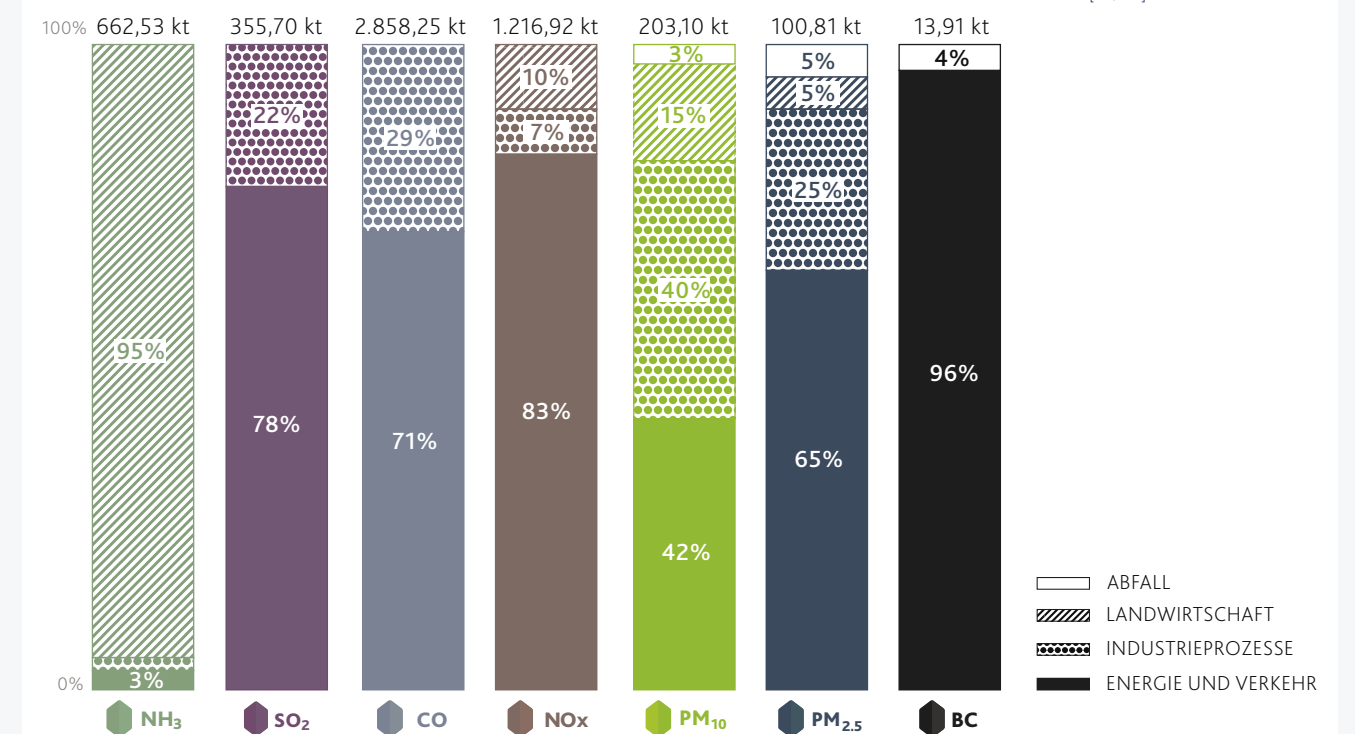
## **Emissionen von Luftschadstoffen**

### **Die wichtigsten Quellen der Luftschadstoffemission**

Die wichtigsten Emittenten von Luftschadstoffen in Deutschland sind der Straßenverkehr, die Industrie (inklusive Energieproduktion) und die Landwirtschaft. In den Städten werden die Emissionen von Luftschadstoffen überwiegend von der stationären Verbrennung (Energieindustrie, Kleinfeuerungsanlagen der Haushalte und Kleinverbraucher sowie Gewerbe) und dem Kfz-Verkehr dominiert. Der Straßenverkehr trägt über die Emissionen aus der Verbrennung (v. a. Feinstaub, Stickstoffoxide und Kohlenmonoxid) und dem Reifen- und Bremsabrieb (v. a. Feinstaub) zu den Gesamtemissionen bei. Die stationäre Verbrennung erzeugt größere Mengen Stickoxide, Kohlenmonoxid und Feinstaub.

Der prozentuale Beitrag der Quellen zu den jeweiligen Emissionen in Deutschland für das Jahr 2016 ist in **Abbildung 1** dargestellt. Die Emissionsquelle „Energie und Verkehr“ ist maßgeblich für alle genannten Luftschadstoffe mit dem geringsten Beitrag zum Feinstaub (PM<sub>10</sub>) und einem vernachlässigbaren zur Ammoniakbelastung (NH<sub>3</sub>). Emissionen aus Industrieprozessen spielen hingegen eine bedeutende Rolle vor allem für Feinstaub (fast 40 % von PM<sub>10</sub>), CO und SO<sub>2</sub>. Die Landwirtschaft ist die Hauptquelle für Ammoniakemissionen.

Prozentualer Beitrag der Quellen zu den jeweiligen Emissionen in Deutschland für das Jahr 2016



**Mehr als ein Drittel der PM<sub>10</sub>-Emissionen stammen aus Industrieprozessen und Emissionen vor allem aus Schüttgutumschlägen.** In ähnlicher Größenordnung liegen auch die Emissionen aus Verbrennungsvorgängen, insbesondere aus dem Straßenverkehr (einschließlich der Abriebemissionen) und weiteren mobilen Quellen. Etwa zwei Drittel der PM<sub>2.5</sub>-Emissionen resultieren aus Verbrennungsvorgängen, die größten Anteile haben dabei die Haushalte und Kleinverbraucher sowie der Straßenverkehr (einschließlich der Abriebemissionen). Weitere relevante Mengen vom PM<sub>2.5</sub>-Feinstaub stammen aus Industrieprozessen vorwiegend bei der Herstellung von Metallen und mineralischer Produkte), verteilten Emissionen von Gewerbe und Handel, Schüttgutumschlägen sowie aus der Landwirtschaft.



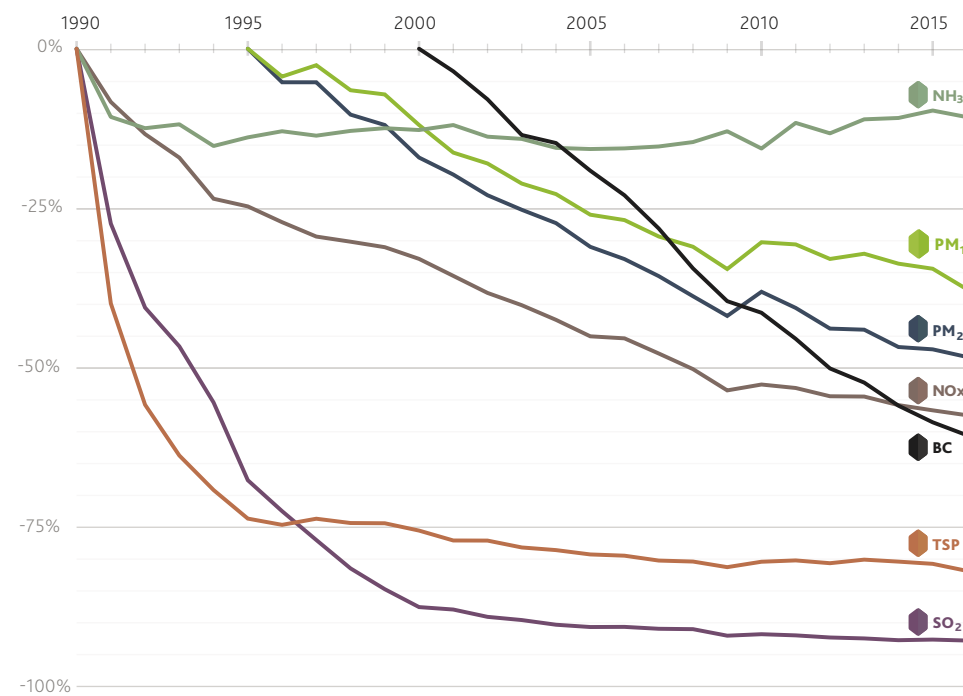
### Emissionsentwicklung

Die Luftqualität in Deutschland hat sich insgesamt seit Beginn der Messprogramme 1968 und weiterhin seit der Wiedervereinigung 1990 deutlich gebessert (**Abbildung 2**). Beigetragen haben hierzu zahlreiche nationale Initiativen, internationale Übereinkommen und Gesetzgebungen. Insbesondere der Wechsel von festen zu flüssigen und gasförmigen Brennstoffen nach der deutschen Wiedervereinigung bewirkte, vor allem in den neuen Bundesländern, einen deutlichen Rückgang bei den klassischen Luftschadstoffen wie  $\text{SO}_2$  oder TSP. Durch die industrielle Transformation in den neuen Bundesländern wurde bei Industrie und Transport vermehrt eine moderne und emissionsarme Technik eingesetzt. Dadurch fand für alle Schadstoffe außer Ammoniak ein Großteil der Emissionsminderung in den Jahren direkt nach 1990 statt. Die Emissionen von  $\text{PM}_{10}$ -Feinstaub sanken demnach von 0,30 Millionen Tonnen im Jahr 1995 auf 0,20 Millionen Tonnen im Jahr 2016 (-38 %). Die  $\text{PM}_{2,5}$ -Emissionen sanken von 0,20 Millionen Tonnen im Jahr 1995 auf 0,10 Millionen Tonnen im Jahr 2016 (-48,7 %). Die von der Landwirtschaft dominierten Ammoniakemissionen sind hingegen seit den frühen 1990er-Jahren stabil geblieben. In den letzten Jahren flachten die Emissionstrends auch für die anderen Luftschadstoffe ab.

**Abbildung 2:** Basisjahr für Feinstaub 1995. Basisjahr für Black Carbon 2000 (Datenquelle: Umweltbundesamt 2018b, 2018k [40, 41])

Bitte beachten Sie Abb. 11 zur Überschreitung der Grenzwerte S. 28

### Trend der Luftschadstoffemission seit dem Basisjahr 1990



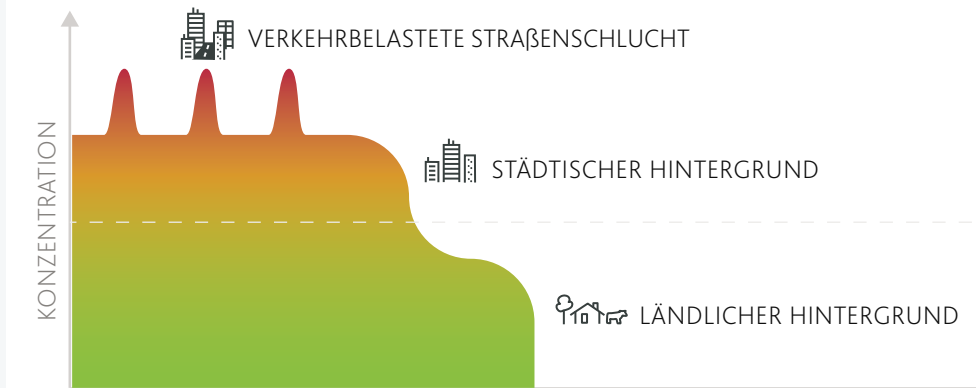
Emissionsminderung seit dem Basisjahr (1990/1995/2000) in %

### Immissionsentwicklung von ausgewählten Luftschadstoffen in Deutschland

Für die gesundheitlichen Wirkungen entscheidend sind die Immissionen, die auf den Menschen wirken. Die Immissionsbelastung setzt sich typischerweise zusammen aus einer regionalen Hintergrundbelastung, die durch über weite Entfernungen transportierte Schadstoffe dominiert wird, einer Zusatzbelastung durch städtische Quellen (urbaner Hintergrund: Hausfeuerungsanlagen, Gewerbebetriebe, industrielle Anlagen, Kfz-Verkehr) sowie einer weiteren lokalen Belastung (sogenannte Hotspots) durch Spitzenbelastungen nahe an verkehrsreichen Straßen oder im Abwind von Industrieanlagen (**Abbildung 3**).



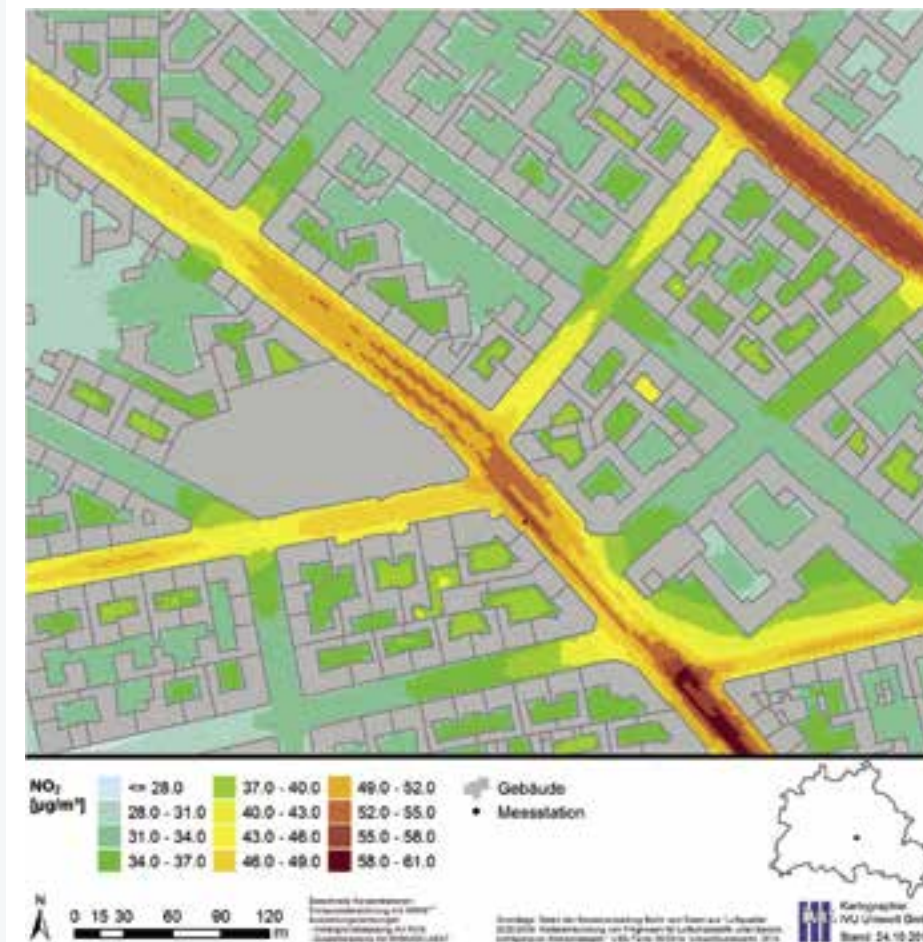
### Schema der Luftschadstoffbelastung in einem urbanen Ballungsraum



**Abbildung 3:** Die Schadstoffbelastung setzt sich aus dem regionalen Hintergrund (grün), dem urbanen Hintergrund (orange) und einer lokalen Belastung, z. B. Verkehr an einer Hauptstraße (rot), zusammen (angepasst nach Lenschow et al. (2001) [42] und Schneider et al. (2018) [4])

An diesen städtischen Hotspots kann es kleinräumig zu deutlichen Unterschieden in der Schadstoffbelastung kommen, z. B. durch unterschiedlich belastete und belüftete „Straßenschluchten“ in Städten, wo verkehrsbedingte Schadstoffe akkumulieren (**Abbildung 4**).

### $\text{NO}_2$ -Belastung in der Karl-Marx-Straße in Berlin



**Abbildung 4:** im Mittel für das Jahr 2010 mit einer Gitterweite von 2,2 m x 2,2 m (IVU Umwelt (2017) [43])

VERKEHRSNAH





### PM<sub>10</sub> Feinstaub – PM<sub>10</sub>

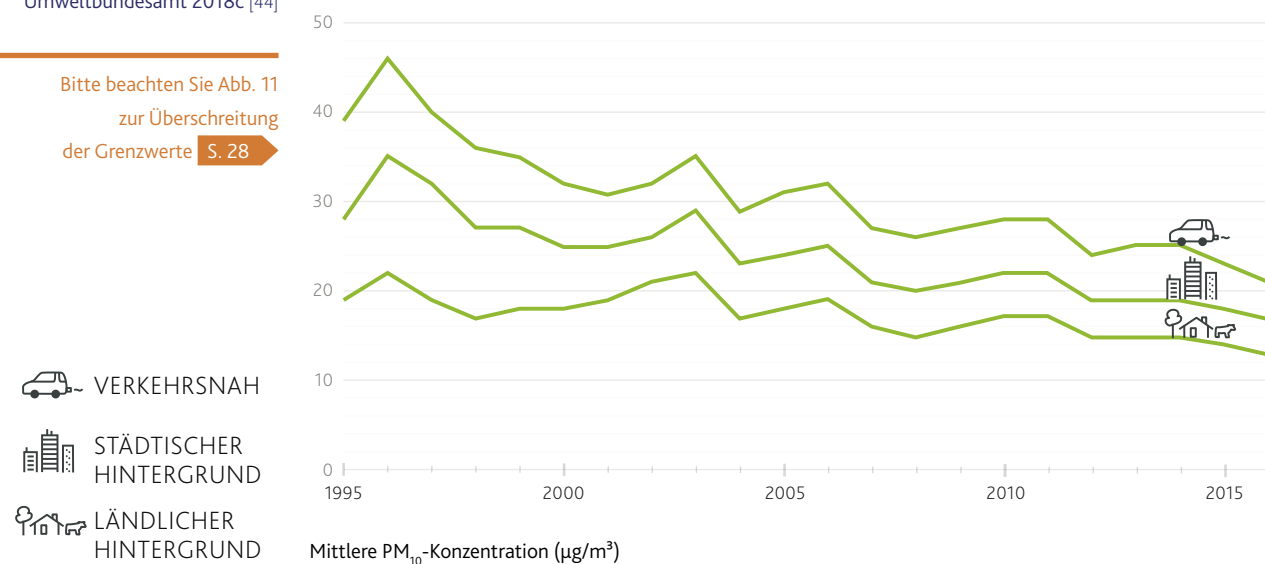
Parallel zum Rückgang der primären PM<sub>10</sub>-Emissionen seit 1995 sanken auch die gemessenen PM<sub>10</sub>-Konzentrationen in der Umgebungsluft (**Abbildung 5**). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die zeitliche Entwicklung der PM<sub>10</sub>-Konzentrationen von witterungsbedingten Schwankungen zwischen den einzelnen Jahren zum Teil überlagert wird (Belastungsspitzen, besonders deutlich in den Jahren 1996, 2003 und 2006 erkennbar). Für die nächsten Jahre ist zu erwarten, dass die PM<sub>10</sub>-Konzentration in der Außenluft nur noch langsam abnehmen wird.

Die gemessenen PM<sub>10</sub>-Konzentrationen sind im städtischen Umfeld bedeutend höher als im ländlichen Hintergrund. Dies ist durch eine höhere Zahl und Dichte an Emittenten in urbanen Gebieten bedingt. Besonders hohe Feinstaubkonzentrationen werden unter anderem wegen der verkehrsbedingten Emissionen (Kfz-Abgase, Reifenabrieb sowie aufgewirbelter Staub) an verkehrsnahen Messstationen registriert. Auffallend ist jedoch die hohe zeitliche Korrelation der Jahresmittelwerte zwischen den unterschiedlichen Messstandorten (ländlicher Hintergrund, städtischer Hintergrund, verkehrsnah).

**Abbildung 5:** Datenquelle Umweltbundesamt 2018c [44]

Bitte beachten Sie Abb. 11 zur Überschreitung der Grenzwerte S. 28

### Trend der PM<sub>10</sub>-Jahresmittelwerte



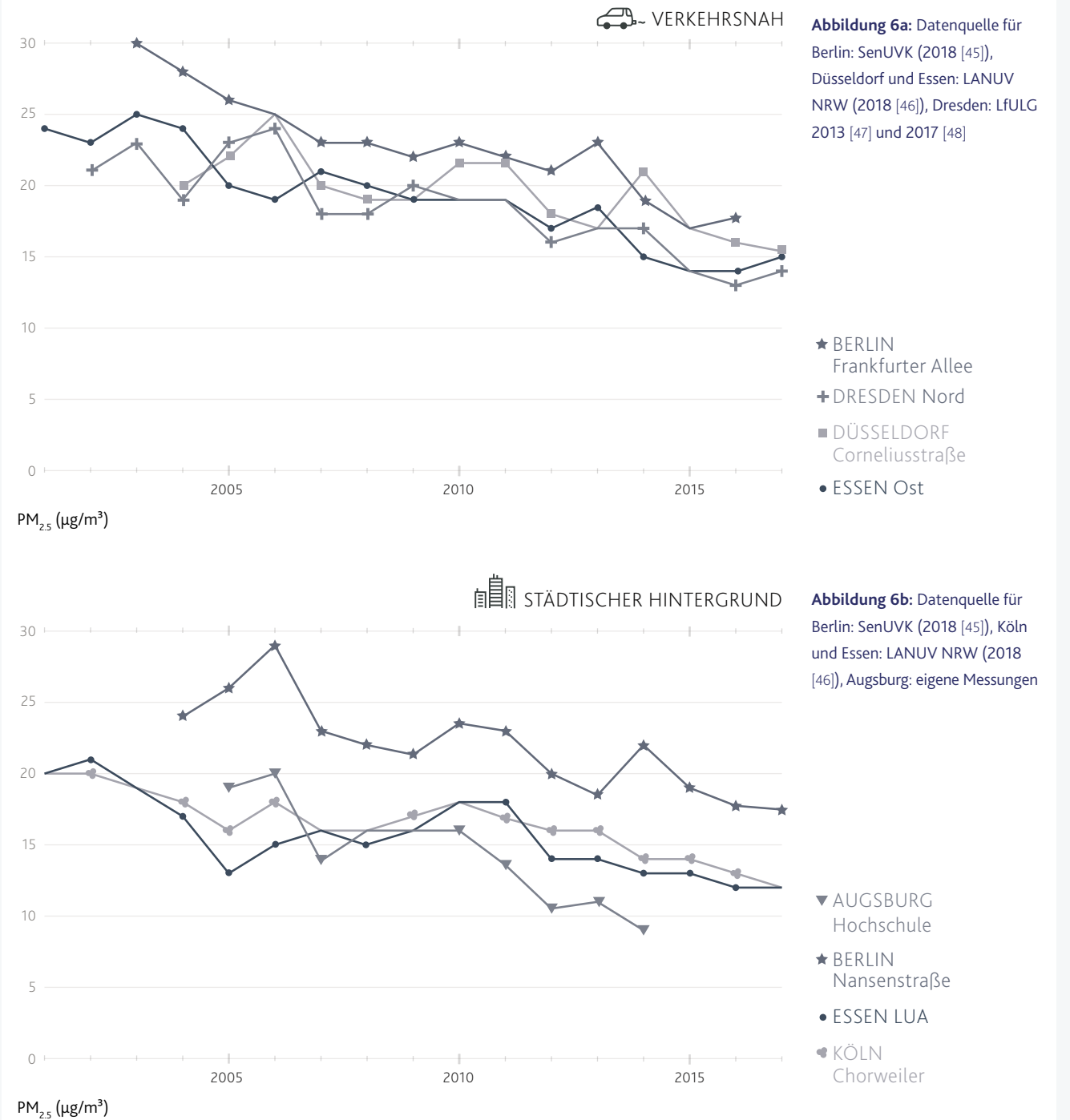
### Feinstaub – PM<sub>2.5</sub>

PM<sub>2.5</sub> wird in Deutschland erst seit 2010 flächendeckend gemessen. Für einige Messstandorte existieren jedoch längere Zeitreihen (**Abbildung 6a und 6b**). So wird PM<sub>2.5</sub> in Berlin bereits seit 2004 an einer an einem verkehrsnahen Standort (Frankfurter Allee) sowie an einer Messstation im innerstädtischen Hintergrund (Nansenstraße) gemessen. Auch für Nordrhein-Westfalen liegen PM<sub>2.5</sub>-Messungen seit 2001 an mehreren Messstationen vor. In Augsburg werden PM<sub>2.5</sub>-Konzentrationen an einer Forschungs-messstation seit 1997 erhoben, allerdings musste der Standort 2004 gewechselt werden.

An verkehrsnahen Messstationen beobachtet man von 2002 bis 2013 eine deutliche Abnahme der PM<sub>2.5</sub>-Konzentrationen (**Abbildung 6a**). Die PM<sub>2.5</sub>-Konzentrationen lagen am Beginn dieser Zeitperiode zwischen 20 und 30 µg/m³ und in den Jahren 2012/2013 nur noch zwischen 15 und 25 µg/m³. Etwas weniger ausgeprägt ist der Trend der PM<sub>2.5</sub>-Feinstaubkonzentrationen an den Messstationen im städtischen Hintergrund. Insbesondere in dem Zeitraum 2004 bis 2011 unterliegen die PM<sub>2.5</sub>-Feinstaubkonzentrationen vor allem witterungsbedingten Schwankungen, ab 2011 ist aber eine moderate Reduktion der PM<sub>2.5</sub>-Belastung im städtischen Hintergrund zu verzeichnen (**Abbildung 6b**).



### Trend der PM<sub>2.5</sub>-Jahresmittelwerte an ausgewählten Messstationen



**Abbildung 6a:** Datenquelle für Berlin: SenUVK (2018 [45]), Düsseldorf und Essen: LANUV NRW (2018 [46]), Dresden: LfULG 2013 [47] und 2017 [48]

**Abbildung 6b:** Datenquelle für Berlin: SenUVK (2018 [45]), Köln und Essen: LANUV NRW (2018 [46]), Augsburg: eigene Messungen





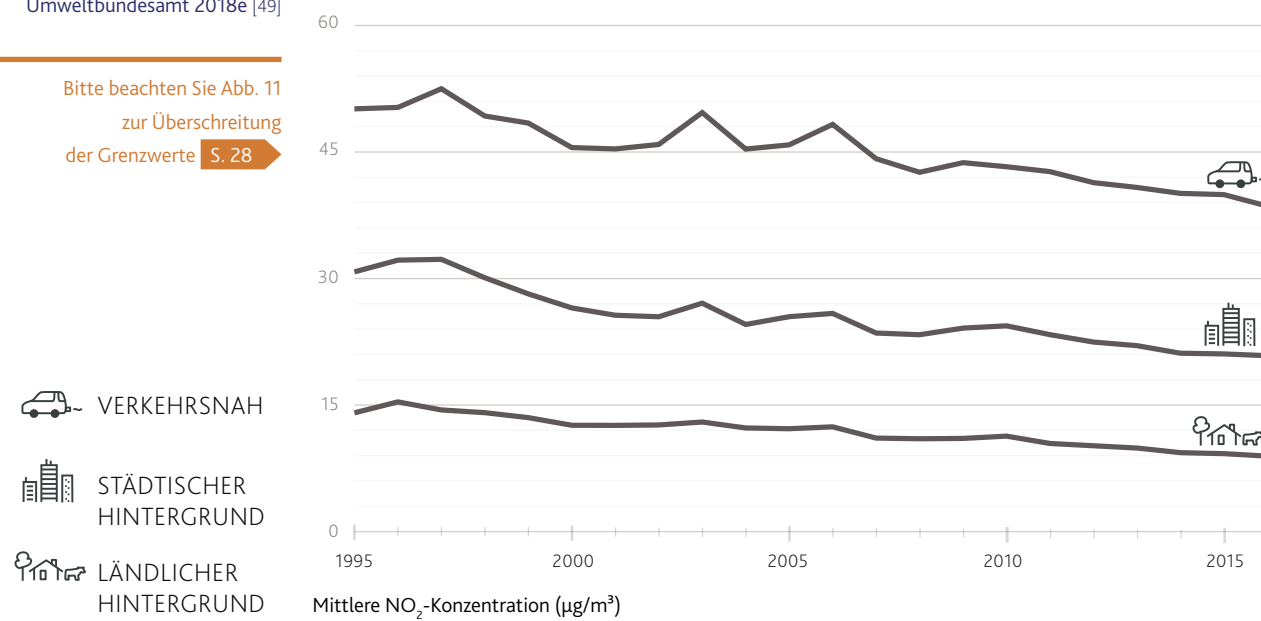
### NO<sub>2</sub> Stickstoffdioxid – NO<sub>2</sub>

Die Jahresmittelwerte der NO<sub>2</sub>-Belastung haben bis zum Ende der 1990er-Jahre abgenommen. Nach einer Stagnationsphase 2000 bis 2006 ist in den darauf folgenden Jahren erneut ein leichter Rückgang erkennbar (Abbildung 7). Die zwischenjährlichen Schwankungen sind auch hier vor allem auf witterungsbedingte Einflüsse zurückzuführen. Ballungsräume und Städte sind erwartungsgemäß aufgrund der dort im Vergleich zum Umland hohen lokalen Emissionen von einer stärkeren NO<sub>2</sub>-Belastung betroffen. Je nach Lage der Messstation werden Jahresmittelwerte zwischen 30 und 60 µg/m<sup>3</sup>, vereinzelt sogar um 80 µg/m<sup>3</sup> gemessen. Mit zunehmender Entfernung zu verkehrsreichen Straßen verringert sich die NO<sub>2</sub>-Konzentration in der Luft. Die NO<sub>2</sub>-Jahresmittelwerte der städtischen Hintergrundbelastung, die als typisch für städtische Wohngebiete anzusehen ist, liegen in den letzten Jahren im Bereich von 20 bis 30 µg/m<sup>3</sup>.

Abbildung 7: Datenquelle  
Umweltbundesamt 2018e [49]

Bitte beachten Sie Abb. 11  
zur Überschreitung  
der Grenzwerte S. 28

### Trend der NO<sub>2</sub>-Jahresmittelwerte



### O<sub>3</sub> Ozon – O<sub>3</sub>

Jahresmittelwerte der Ozonkonzentrationen spiegeln die tatsächliche Belastung durch Ozon nur bedingt wider, da es sehr ausgeprägte Unterschiede zwischen den Konzentrationen in den kalten und warmen Jahreszeiten gibt. Dennoch können sie zur Beurteilung der Immissionssituation verwendet werden und geben Auskunft über die langfristige Entwicklung der Ozonbelastung.

Die Jahresmittelwerte der Ozonkonzentration von 1990 bis 2016 zeigen an städtischen Stationen einen schwach zunehmenden Trend. Einerseits nahmen die Ozonspitzenwerte durch die Minderungsmaßnahmen für die NO<sub>2</sub>- und NMVOC-Emissionen in Deutschland ab, andererseits führte dies wegen der Verringerung des Ozonabbaus durch Stickstoffmonoxid zu einem Anstieg der Ozonkonzentrationen, was sich entsprechend bei den Jahresmittelwerten bemerkbar macht (Abbildung 8). Zudem geht das UBA in seiner Einschätzung von einer zunehmenden Bedeutung des interkontinentalen Transports für die Ozonbelastung in Deutschland und Europa aufgrund der industriellen Emissionen in Asien und Nordamerika aus.



### Trend der O<sub>3</sub>-Jahresmittelwerte

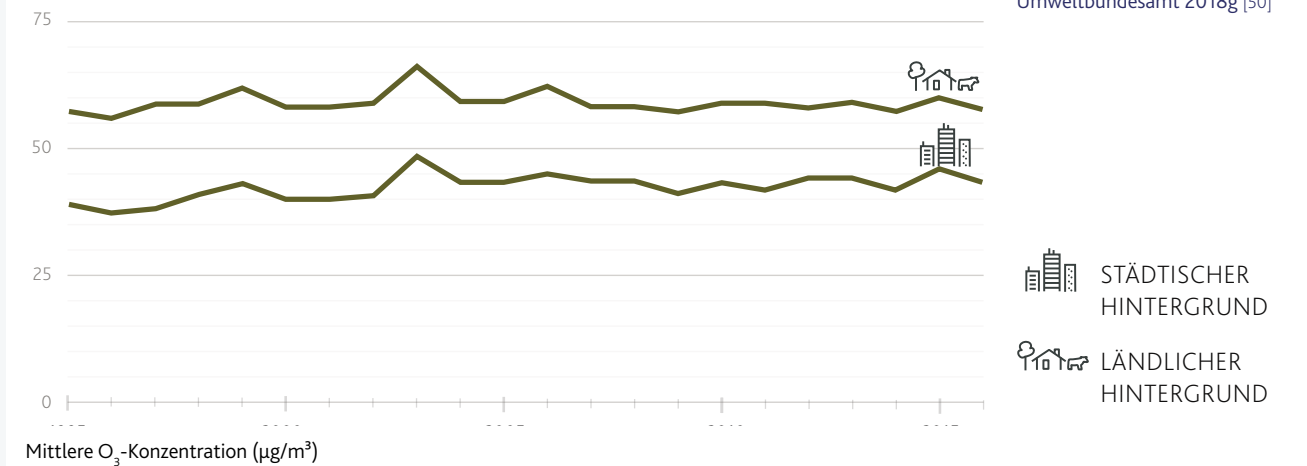


Abbildung 8: Datenquelle  
Umweltbundesamt 2018g [50]

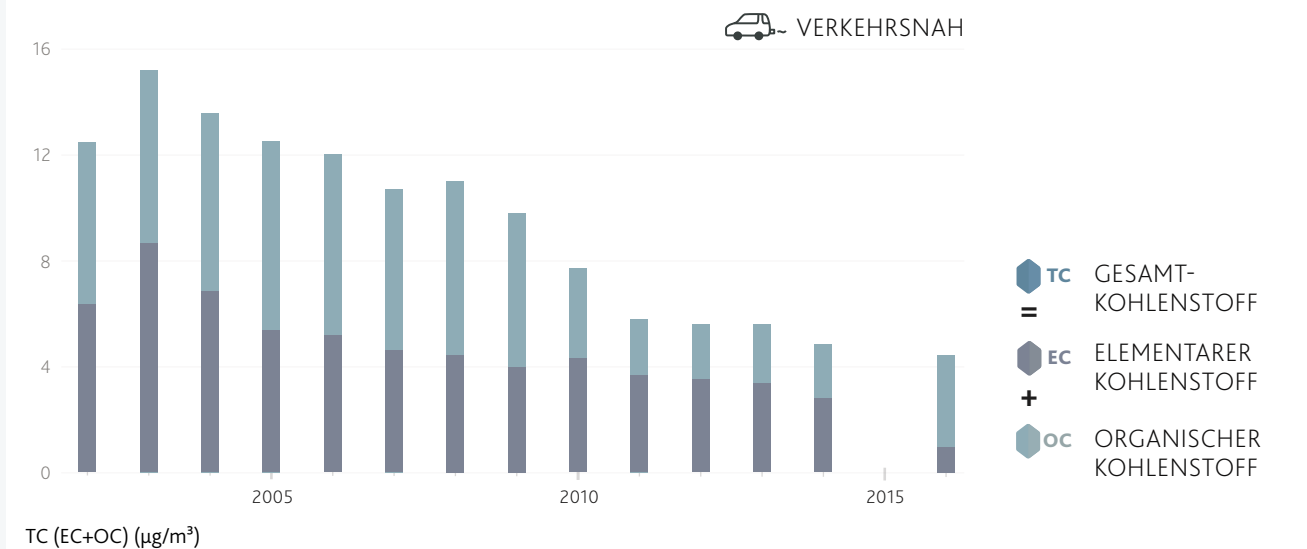
### UFP Dieselruß, EC/OC und Ultrafeinstaub

EC

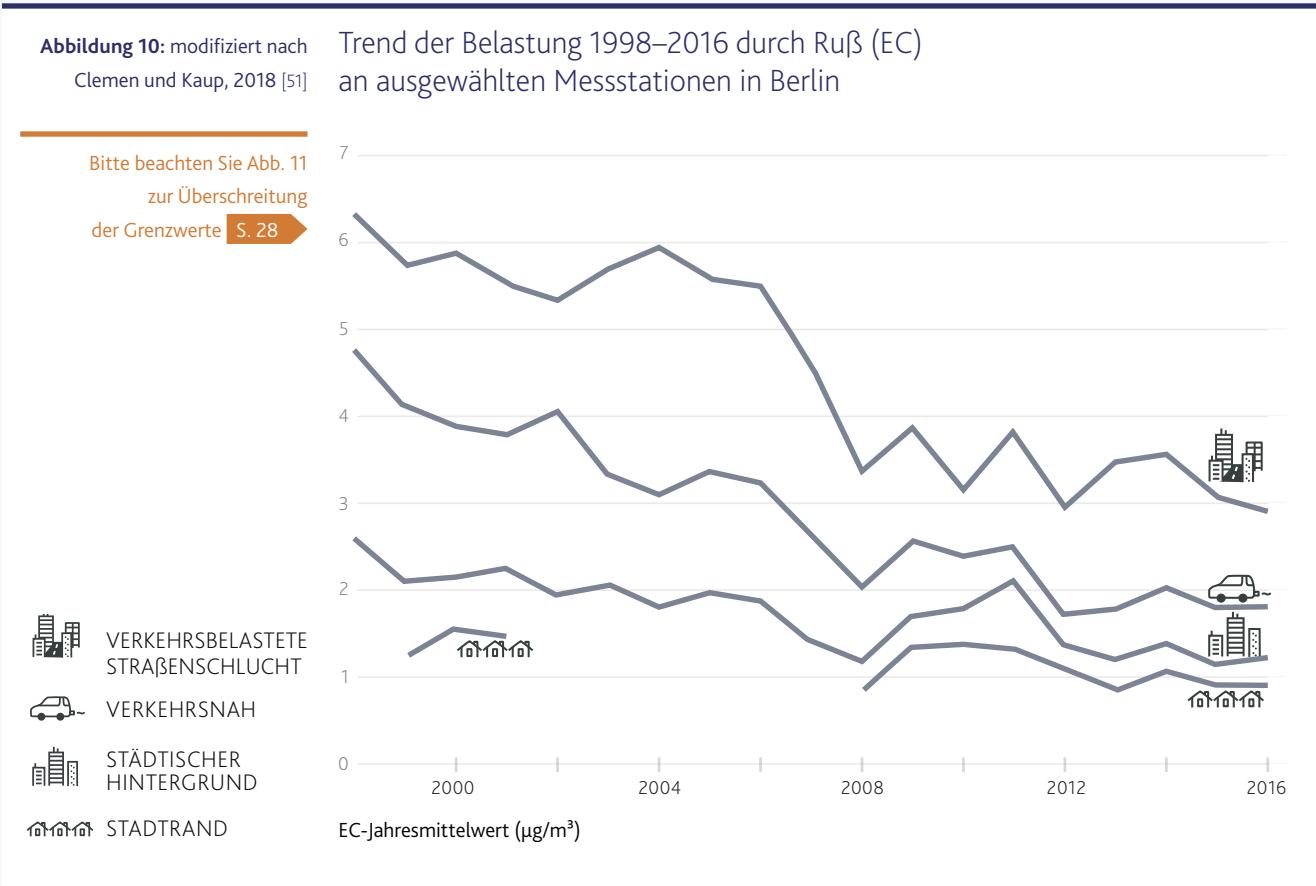
Für Ruß (EC) gibt es keine flächendeckenden Daten aus Deutschland, da die Ruß-Immissionen nicht gesetzlich reguliert werden. Allerdings werden die Ruß-Konzentrationen an einigen wenigen Standorten in Deutschland bereits seit 2005 kontinuierlich gemessen: so zum Beispiel an ausgewählten Messstationen in Nordrhein-Westfalen (LANUV NRW (2018 [46])) sowie in Berlin. In Abbildung 9 sind die Ergebnisse der Messungen dargestellt, die seit 2002 an einer verkehrsreichen Straße in Düsseldorf für TC (Gesamtkohlenstoff, Total Carbon), EC (elementaren Kohlenstoff, Ruß) und organischen Kohlenstoff (OC) durchgeführt werden. Besonders bei den Werten für Gesamtkohlenstoff (TC) lässt sich eine deutliche Abnahme der Belastung feststellen. Anzumerken ist, dass die Kohlenstoffparameter in verschiedenen Jahren mit unterschiedlichen Messverfahren bestimmt wurden, da für den betrachteten Zeitraum kein europaweit genormtes Verfahren existierte, um exakt zwischen EC und OC zu unterscheiden. Trotz dieser methodischen Unsicherheiten bei der Bestimmung von Ruß als EC lässt sich eine klare Tendenz zu Abnahme der Rußkonzentration in Deutschland erkennen.

### Trend der Belastung 2002–2016 durch organischen Kohlenstoff (OC), elementaren Kohlenstoff (Ruß, EC) und Gesamtkohlenstoff (TC) an der Messstelle Düsseldorf-Corneliusstraße

Abbildung 9:  
LANUV NRW 2018 [46]



In **Abbildung 10** sind EC-Konzentrationen (als Jahresmittelwerte) dargestellt, die in Berlin an mehreren Messstationen im Rahmen eines Sonder-Messprogramms RUBIS (Ruß-, Benzol-, Immissions-Sammler) ermittelt wurden. Gemessen werden die Schadstoffe Ruß, Benzol und Stickstoffdioxid. So zeigen die EC-Konzentrationen, die an den verkehrsnahen Messstationen in Berlin gemessen wurden (Frankfurter Allee, Leipziger Straße) eine deutlich abnehmende Tendenz, während der Rückgang der EC-Konzentrationen im städtischen Hintergrund (Nansenstraße) viel schwächer ausgeprägt ist [51].



Seit 2008 wird in Deutschland das kooperative Beobachtungsnetzwerk GUAN (German Ultrafine Aerosol Network [52]) betrieben, das mittlerweile auf 17 Messstationen angewachsen ist. Neben der Partikelanzahl in verschiedenen Größenklassen wird auch die Ruß-Massenkonzentration bestimmt. Das angewandte thermisch-optische Verfahren bestimmt die Menge von äquivalentem schwarzem Kohlenstoff (BCeq). Die Langzeitbeobachtungen über ein Jahrzehnt zeigen deutlich, dass an den meisten GUAN-Messstationen eine unerwartet deutliche und konsistente Abnahme der Immissionswerte von BCeq zwischen 2009 und 2014 stattgefunden hat (Medianwert von -5%/Jahr) [53].

Die Analyse der Zeitreihen belegt auch eine konsistente Abnahme der Gesamtpartikelanzahl an allen GUAN-Messstationen (Medianwert von -4%/Jahr), wo als Median der Jahresmittelwerte ca. 8.000/cm³ an städtischen Hotspots, ca. 5.000/cm³ im städtischen Hintergrund und ca. 3.500/cm³ in der ländlichen Region beobachtet werden [53]. Laut Schlussfolgerung der Autoren signalisieren die Abwärtstrends, dass sich die eingeleiteten Maßnahmen zur Luftreinhaltung, die im Partikelbereich ja schwerpunktmäßig auf die Partikelmassenkonzentration abzielen (z. B. die Einführung von Umweltzonen), offenbar auch positiv auf die Immissionswerte von Ruß und die Gesamtpartikelanzahl auswirken.

PM<sub>10</sub>

NO<sub>2</sub>

O<sub>3</sub>

## EU-Grenzwerte für Luftschadstoffkonzentrationen und Trends der Grenzwertüberschreitungen für PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> und O<sub>3</sub> in Deutschland

Zum Gesundheitsschutz der Bevölkerung werden seit 1974 verbindliche Grenzwerte für Luftschadstoffkonzentrationen in Deutschland und seit 1999 in Europa erlassen. In Europa liegen die derzeit gültigen gesetzlichen Grenzwerte für den Jahresmittelwert von PM<sub>10</sub> und NO<sub>2</sub> bei 40 µg/m³, für PM<sub>2,5</sub> bei 25 µg/m³ (Tab. 2). Diese Feinstaubgrenzwerte sind somit viel höher als die von der WHO empfohlenen Richtwerte [8]. Darüber hinaus werden die kurzfristigen Immissionen mit Grenzwerten für Tagesmittelwerte oder Stundenmittelwerte reguliert. **Mehrere dieser Grenzwerte werden regelmäßig in Ballungsräumen überschritten. In Deutschland sind vor allem die Überschreitungen der täglichen NO<sub>2</sub>-Konzentrationen in Innenstädten entlang stark befahrener Straßen gesundheitlich und politisch bedeutsam. Bei der gesetzlichen Regulierung von Grenzwerten ist zu beachten, dass diese Grenzwerte keinen absoluten Gesundheitsschutz darstellen, sondern dass es sich dabei um einen politischen Kompromiss handelt.**

Schadstoff	Konzentration	Mitteilungszeitraum	erlaubte Überschreitungen pro Jahr
PM <sub>10</sub>	50 µg/m³	24 Stunden	35
	40 µg/m³	1 Jahr	—
PM <sub>2,5</sub>	25 µg/m³	1 Jahr	—
	50 µg/m³ Tagesmittelwert (3)	50 µg/m³ Tagesmittelwert (35)	
NO <sub>2</sub>	200 µg/m³	1 Stunde	18
	40 µg/m³	1 Jahr	—
O <sub>3</sub>	120 µg/m³	maximaler tägl. 8-Stunden-Wert	25 Tage gemittelt über 3 Jahre

**Tabelle 2:** Ausgewählte Luftschadstoffe, die gesetzlich auf europäischer Ebene reguliert werden (EU 2016). (Die vollständige und jeweils aktuelle Liste ist unter folgender Adresse verfügbar: <http://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm>)

Dem abfallenden Trend der Luftschadstoffkonzentrationen folgt auch eine Abnahme der Grenzwertüberschreitungen für Jahres- und Tagesmittelwerte. Im Folgenden werden die Trends der Grenzwertüberschreitungen für PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> und O<sub>3</sub> in Deutschland aufgezeigt.

PM<sub>10</sub>

### Feinstaub – PM<sub>10</sub>

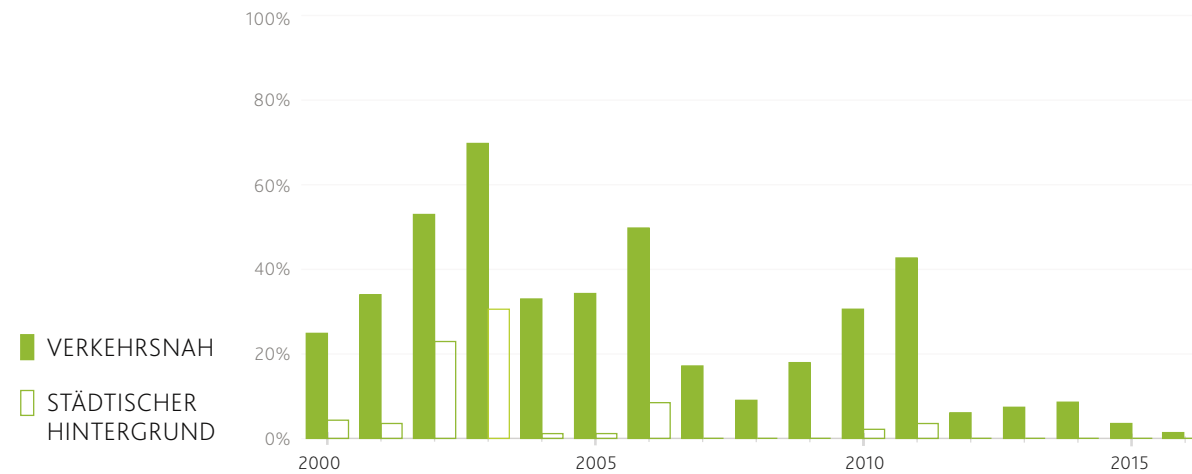
Die Grenzwertüberschreitungen für PM<sub>10</sub> nahmen in den letzten Jahren kontinuierlich ab. Allerdings spielen die witterungsbedingten Schwankungen der PM<sub>10</sub>-Konzentrationen zwischen den einzelnen Jahren auch bei den Grenzwertüberschreitungen eine wichtige Rolle. So wurde der seit dem 1. Januar 2005 gültige PM<sub>10</sub>-Grenzwert für das Jahresmittel (40 µg/m³) in Deutschland im Jahr 2003 an 16 % aller Messstationen überschritten, was auf deutschlandweite Episoden hoher PM<sub>10</sub>-Belastung zurückzuführen ist. Ab dem Jahr 2007 wurde der Grenzwert nur noch selten überschritten (an höchstens 1 % der städtischen verkehrsnahen Stationen), seit 2012 wurden keine Grenzwertüberschreitungen mehr festgestellt.

Die zulässige Zahl der Überschreitungstage des 24-Stunden-Grenzwertes (**s. Tabelle 1**) wird dagegen in Ballungsräumen nach wie vor, von Jahr zu Jahr schwankend, oft überschritten (**Abbildung 11**), allerdings ist auch hier eine abnehmende Tendenz im Zeitraum 2000–2016 zu erkennen. Ab 2012 traten nicht zuletzt durch umfangreiche Maßnahmen der mit Luftreinhaltung befassten Behörden nur noch wenige Überschreitungen des Grenzwerts auf (unter 10 %). An den städtischen Hintergrundstationen, also an weiter von Verkehrsemissionen entfernten Orten, kam es seit 2012 zu keinen Überschreitungen des 24-Stunden-Grenzwertes.



**Abbildung 11:** Datenquelle  
Umweltbundesamt 2018d [54]

Prozentualer Anteil der Messstationen mit mehr als 35 Überschreitungen des 24-h  $\text{PM}_{10}$ -Grenzwertes (mehr als  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), bezogen auf den jeweiligen Stationstyp

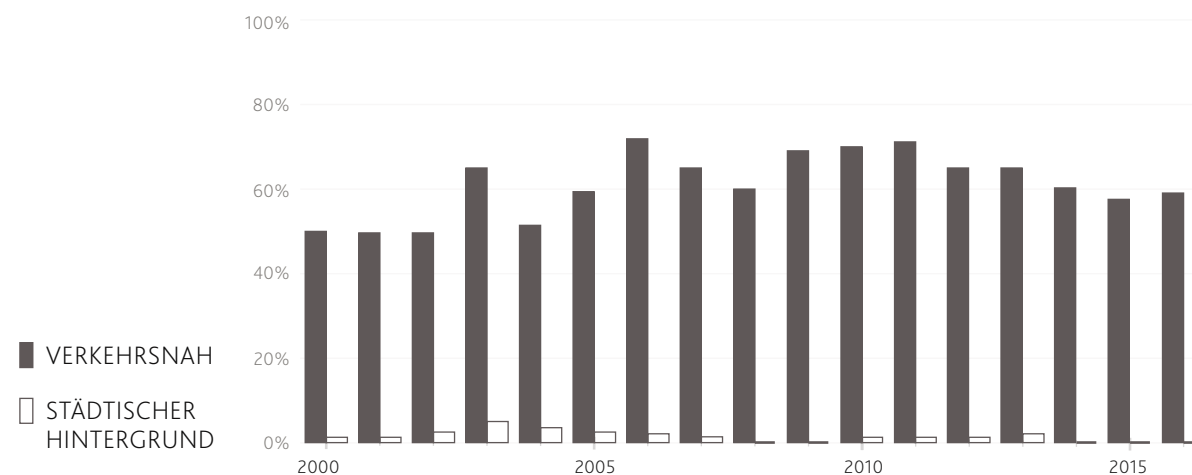


#### Stickstoffdioxid – $\text{NO}_2$

In der EU-Richtlinie 2008/50/EG ist für den Schutz der menschlichen Gesundheit ein Jahresgrenzwert von  $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$  im Jahresmittel festgelegt, der seit 2010 einzuhalten ist (Tabelle 1). 2010 und 2011 lagen die  $\text{NO}_2$ -Jahresmittelwerte an über 70 % der verkehrsnahen Messstationen über dieser Schwelle (Abbildung 12). Ab 2012 ist nur ein leichter Rückgang der Überschreitungen zu beobachten, sodass im Jahr 2016 immer noch an 59 % der städtischen verkehrsnahen Luftmessstationen Überschreitungen des Jahresgrenzwertes registriert werden. An städtischen Hintergrundmessstellen und in ländlichen Gebieten traten dagegen ab 2014 keine Überschreitungen mehr auf.

**Abbildung 12:** Datenquelle  
Umweltbundesamt 2018f [55]

Prozentualer Anteil der Messstationen mit Überschreitung des Stickstoffdioxid-Jahresgrenzwertes ( $\text{NO}_2$ ), (mehr als  $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) bezogen auf den jeweiligen Stationstyp



#### $\text{O}_3$ Ozon – $\text{O}_3$

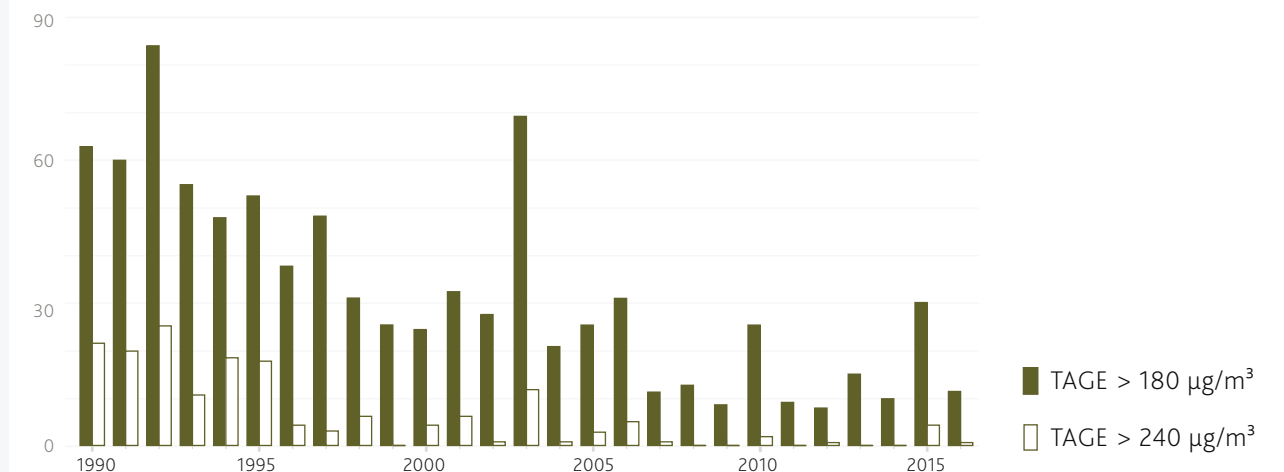
Um gesundheitliche Risiken für die Bevölkerung bei kurzfristiger Exposition gegenüber erhöhten Ozonkonzentrationen auszuschließen, legt die 39. BImSchV zusätzlich zu den gesetzlichen Grenzwerten sogenannte Informations- und Alarmschwellenwerte fest. Der Informationsschwellenwert von 180 Mikrogramm pro Kubikmeter ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), gemittelt über eine Stunde, dient dem Schutz der Gesundheit besonders empfindlicher Bevölkerungsgruppen. Der Alarmschwellenwert von  $240 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , gemittelt über eine Stunde, bezeichnet die Schwelle, bei deren Überschreitung ein akutes Risiko für die



Gesundheit der Gesamtbevölkerung besteht. Seit 1990 hat die Zahl der Tage mit Ozonwerten über 180 beziehungsweise  $240 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pro Jahr deutlich abgenommen, wobei einzelne Jahre (z. B. das Hitzewellenjahr 2003) infolge der Witterung deutliche Ausreißer darstellen (Abbildung 13).

Anzahl der Tage mit Überschreiten des Informations- und des Alarmschwellenwertes für Ozon ( $180 \mu\text{g}/\text{m}^3$  bzw.  $240 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )

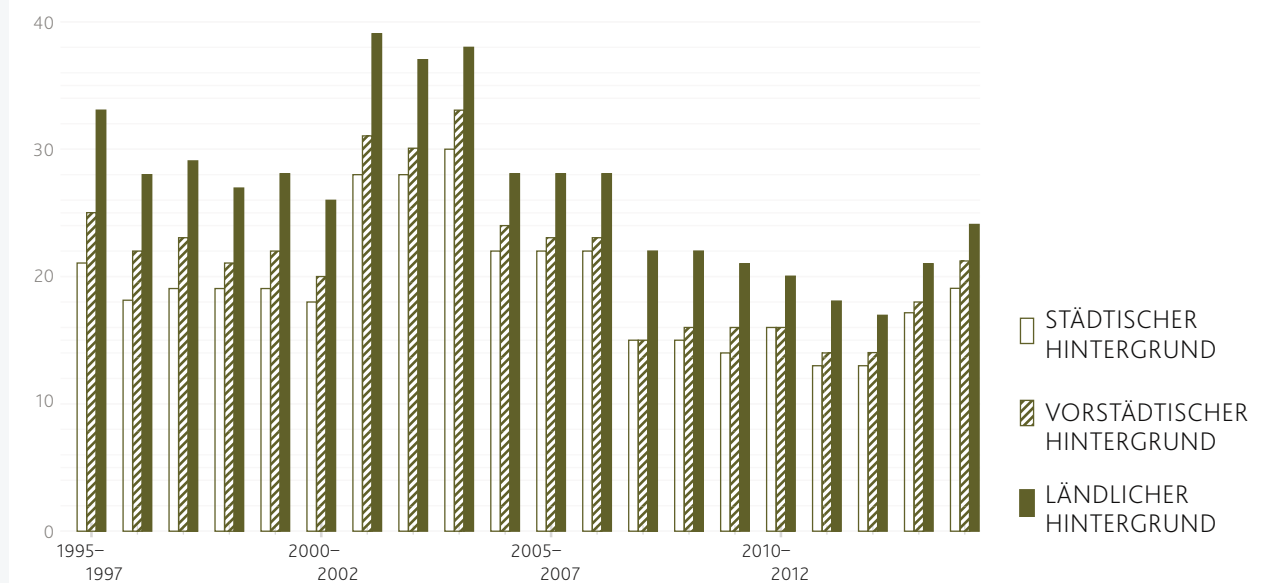
**Abbildung 13:** Datenquelle  
Umweltbundesamt 2018h [56]



Seit 2010 gibt es zum Schutz der menschlichen Gesundheit für Ozon einen europaweit einheitlichen Zielwert: 120 Mikrogramm pro Kubikmeter ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) als 8-Stunden-Mittelwert dürfen an höchstens 25 Tagen pro Kalenderjahr überschritten werden, gemittelt über drei Jahre (s. Tabelle 1). Die Mittelung über einen Zeitraum von drei Jahren erfolgt, um die meteorologische Variabilität der einzelnen Jahre bei einer langfristigen Betrachtung auszugleichen. Die höchste Zahl an Überschreitungstagen wird an ländlichen und vorstädtischen Hintergrundstationen registriert, also entfernt von den Quellen der Vorläuferstoffe (Abbildung 14). Das liegt daran, dass Ozon durch die Reaktion mit Stickstoffmonoxid ( $\text{NO}$ ) aus den Autoabgasen abgebaut wird, was zu einer Senkung der Ozonbelastung in Innenstädten führt. Andererseits werden die Ozonvorläuferstoffe mit dem Wind aus den Städten heraus transportiert und tragen räumlich entfernt von ihren eigentlichen Quellen zur Ozonbildung bei.

Anzahl der Tage mit Überschreitung des Ozon-Zielwerts ( $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) zum Schutz der menschlichen Gesundheit, gemittelt jeweils über drei Jahre

**Abbildung 14:** Datenquelle  
Umweltbundesamt 2018i [57]





Luftbelastung in Ballungsräumen

Rund 35 % der Menschen in Deutschland leben in Großstädten oder Ballungsräumen und sind daher besonders stark gegenüber Luftschadstoffen exponiert. Solche Ballungsräume sind aufgrund der hohen Dichte von Industrie- und Gewerbebetrieben sowie starker Kfz-Verkehrsintensität im Vergleich zu anderen Gebieten in Deutschland am stärksten durch Luftverunreinigungen belastet. Zur Beurteilung der Gesundheitsgefährdung der Bevölkerung durch Luftschadstoffe in Ballungsräumen werden unterschiedliche Indikatoren genutzt.

Beispielsweise betrachtet ein Indikator die normierte Differenz der durchschnittlichen Konzentrationen im städtischen Hintergrund von Ballungsräumen im Vergleich zu den gegenwärtigen Richtwerten der Weltgesundheitsorganisation zur Beurteilung der langfristigen Entwicklung der Luftqualität (WHO [8, 28], **Abbildung 15**). Auch bei diesem Indikator werden wegen ihrer gesundheitlichen Bedeutung die Luftschadstoffe Feinstaub (PM<sub>2,5</sub>), Stickstoffdioxid (NO<sub>2</sub>) sowie Ozon (O<sub>3</sub>) berücksichtigt. **Abbildung 15** zeigt, dass alle drei abgebildeten Schadstoffe die mittleren Konzentrationen der WHO-Empfehlungen (Richtwerte) klar überschreiten. Am stärksten ist dies bei Ozon und PM<sub>2,5</sub>-Feinstaub zu erkennen, wobei Ozon, stärker noch als PM<sub>2,5</sub>-Feinstaub, sehr große zwischenjährliche, witterungsbedingte Schwankungen aufweist. Bei Stickstoffdioxid und PM<sub>2,5</sub>-Feinstaub hat sich die Situation in den letzten 15 Jahren deutlich verbessert, wobei auch im Jahr 2016 die mittleren Konzentrationen im Ballungsraum noch ca. 21 % über den WHO-Richtwerten für PM<sub>2,5</sub>-Feinstaub bzw. 10 % über den WHO-Richtwerten für NO<sub>2</sub> lagen. Trotz rückläufiger Trends ist nicht mit einem zeitnahen Einhalten bzw. Unterschreiten der WHO-Richtwerte zu rechnen (Indikatorenwerte ≤ 0 %).

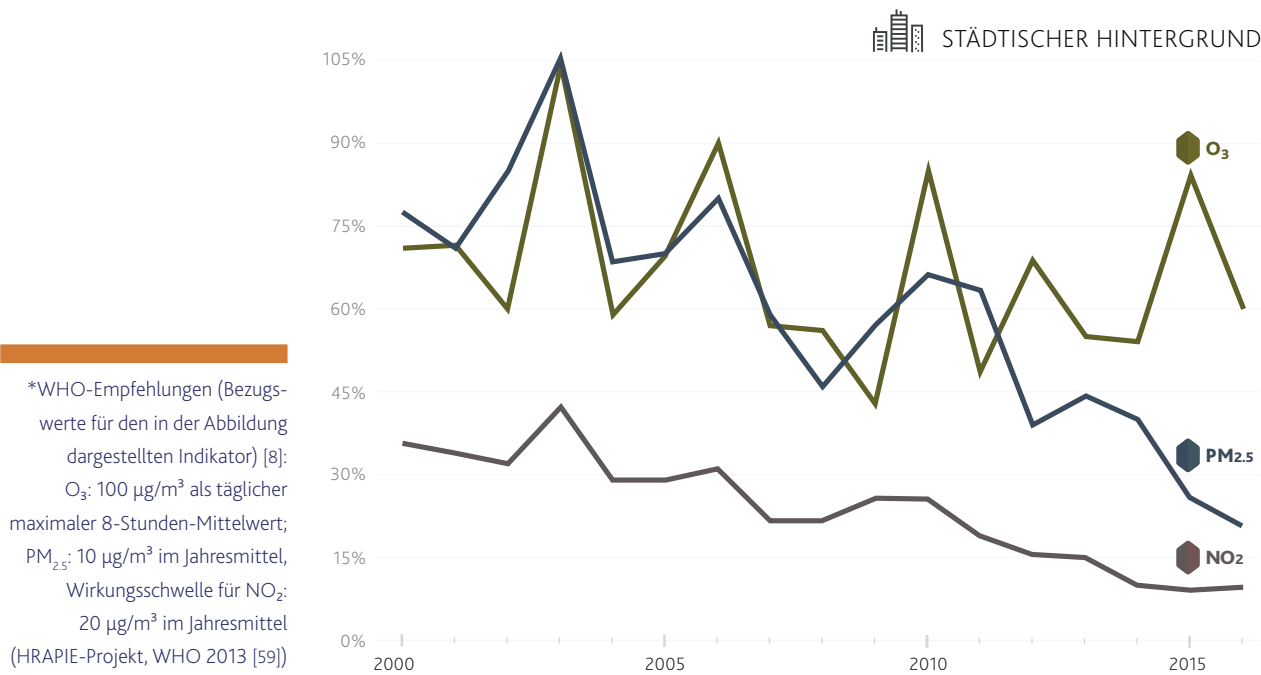


ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Belastung der Luft mit Schadstoffen in den vergangenen 25 Jahren in Deutschland deutlich abnahm. Mittlerweile gibt es in Deutschland keine Überschreitungen der europaweit geltenden Grenzwerte für Schwefeldioxid, Kohlenmonoxid, Benzol und Blei mehr. Im gleichen Zeitraum ist auch die Zahl der Tage mit erhöhten Ozonkonzentrationen zurückgegangen. Die Entwicklung von PM<sub>10</sub> und NO<sub>2</sub> ist zwar rückläufig, jedoch werden noch immer geltende Grenzwerte insbesondere in den Städten an verkehrsnahen Messstationen für NO<sub>2</sub> deutlich überschritten. Darüber hinaus werden die gesundheitlich abgeleiteten Richtwerte für maximale Luftschadstoffkonzentrationen in den WHO-Leitlinien von 2005 für PM<sub>2,5</sub> und PM<sub>10</sub> sowie für NO<sub>2</sub> erheblich überschritten. **Somit ist für die deutsche Bevölkerung kein optimaler Schutz vor Erkrankungen, die durch Luftverschmutzung verursacht werden, gegeben.**

Abbildung 15: Datenquelle Umweltbundesamt 2018j [58]

Normierte Differenz der durchschnittlichen Schadstoffkonzentrationen zu WHO-Empfehlungen bzw. festgestellten Wirkungsschwellen\* im städtischen Hintergrund deutscher Ballungsräume von 2000 bis 2016



Anzustreben ist ein Wert von 0 %, der besagt, dass für alle Bürger in einem betrachteten Zeitraum die WHO-Richtwerte für Luftschadstoffe eingehalten werden.

Darüber hinaus zeigen neuere Studien, dass auch die derzeit gültigen WHO-Leitlinien keinen optimalen Gesundheitsschutz gewährleisten und dass auch unterhalb der im Moment noch von der WHO empfohlenen maximalen Schadstoffkonzentrationen relevante Gesundheitseffekte auftreten. Die WHO hat dies erkannt und hat damit begonnen, revidierte Leitlinien zu formulieren. Mit den neuen Empfehlungen für maximale Schadstoffkonzentrationen ist Ende 2019 zu rechnen.





# Gesundheitseffekte

## Gesundheitliche Wirkungen von Luftschadstoffen

Claudia Hornberg, Barbara Hoffmann

*Belastungen der Außenluft durch Luftschadstoffe sind ein für alle Bevölkerungsgruppen relevanter Umweltrisikofaktor mit hoher Aktualität und – verglichen mit anderen Umwelt-Stressoren wie extremen Temperaturen – erwartbar hoher zuschreibbarer Krankheitslast in Deutschland [60]. Dies resultiert vor allem aus der hohen Prävalenz der verursachten Erkrankungen und aus der Tatsache, dass praktisch die gesamte Bevölkerung mehr oder weniger stark betroffen ist.*

Die Exposition gegenüber Feinstaub und anderen Luftschadstoffen stellt kein vollständig vermeidbares Umweltrisiko dar, da diese auch natürlichen, nicht beeinflussbaren Quellen entstammen. Feinstaub und gasförmige Luftschadstoffe haben neben anthropogenen Quellen wie Verkehr (Verbrennungsmotoren, Reifen- und Straßen- und Bremsenabrieb), Industrieprozessen, Kraftwerken, Landwirtschaft, Heizungen von Häusern etc. auch natürliche Quellen. Dazu gehören z. B. Bestandteile von Bakterien, Pollen oder Sporen, feinste Tier- und Pflanzenreste, Aufwirbelungen durch Luftströmungen sowie Meersalze oder Vulkanausbrüche. Diese natürlichen Quellen luftgetragener Schadstoffe bilden den oben erwähnten unvermeidlichen Basiswert der Belastung. Die gesundheitliche Bedeutung dieser natürlichen Belastung sowie ihre Interaktion mit anthropogenen Luftschadstoffen und die sich daraus ergebende Bedeutung für die Wirkung auf den Menschen sind bislang erst im Ansatz verstanden und bedürfen weiterer Untersuchungen [61, 62].

## Toxikologie – Epidemiologie

Luftschadstoffe können sowohl kurzfristige Wirkungen haben, die innerhalb von Stunden bis Tagen eintreten, und langfristige Auswirkungen, die erst nach zum Teil jahrelanger Belastung z. B. an der Wohnadresse auftreten. Kurz- bis mittelfristige Wirkungen von Luftschadstoffen können in experimentellen bzw. kontrollierten Studien an Zellen, Tieren oder Menschen getestet werden und liefern wichtige Hinweise auf biologische Wirkmechanismen und subklinische Endpunkte. Für die Untersuchung von Effekten durch eine langfristige Belastung stehen tierexperimentelle Ansätze sowie epidemiologische Studien am Menschen zur Verfügung.

**Die Toxikologie ermöglicht mit experimentellen Studien (in-vitro oder tierexperimentelle Studien) die Untersuchung von biologischen Mechanismen unter kontrollierten Bedingungen.** Dabei können reale Umweltbedingen, konzentrierte Luftschadstoffe aus der Umgebung, einzelne Schadstoffe oder auch spezifische Kombinationen von Schadstoffen getestet werden. Experimentelle Untersuchungen werden in unterschiedlichen Forschungsdesigns durchgeführt, um in kontrollierten Versuchen kausale Prozesse zu verstehen. Es existiert eine große Zahl von tierexperimentellen und in-vitro Untersuchungen, in denen Belege für die Toxizität von Luftschadstoffen erbracht wurden [26, 63-65].

Experimente, selbst an komplexen Zellkultursystemen, können zwar Wirkmechanismen aufzeigen, sagen aber zumeist nichts über die gesundheitlichen Folgen von Luftschadstoffkonzentrationen für die Bevölkerung aus, die unter realen Umweltbedingungen auftreten. Zudem können die Ergebnisse von Zellkulturversuchen oder Experimenten an Tieren (z. B. inhalationstoxikologische Untersuchungen) nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen werden. Studien an Menschen dürfen nur nach Genehmigung durch einen Ethikrat an Gesunden oder lediglich leicht Erkrankten durchgeführt werden und unterliegen strengen Auflagen bezüglich der zu untersuchenden Exposition, deren Dosierung und Dauer sowie den zu erwartenden Gesundheitseffekten. Bei experimentellen Studien mit kontrollierter Exposition in einer Dosierung, wie sie z. B. im täglichen Leben normalerweise auftreten kann, ist es möglich, subklinische Effekte am Menschen zu untersuchen.



Findet eine solche experimentelle Untersuchung in einer Inhalationskammer statt, können Effekte einzelner Schadstoffe oder Schadstoffkombinationen gezielt untersucht werden. Kontrollierte Expositionsstudien dieser Art werden zum Beispiel eingesetzt, um untere Wirkschwellen von Schadstoffen auf subklinische Effekte (z. B. Entzündungsreaktionen, Atemwegswiderstand, Blutdruckanstieg) zu identifizieren. **Wichtige Erkenntnisse zur Beurteilung gesundheitlicher Wirkungen von Luftschadstoffen auf die Bevölkerung können aus umweltepidemiologischen Studien, die Bevölkerungsgruppen oder die Gesamtbevölkerung beobachten, abgeleitet werden.** Umweltepidemiologische Studien analysieren dabei den Zusammenhang zwischen gemessenen oder abgeschätzten Luftschadstoffkonzentrationen mit Gesundheitsdaten unterschiedlich stark exponierter Personen(gruppen). Dabei ist zu beachten, dass die statistischen Zusammenhänge, die zwischen Luftschadstoffen und gesundheitlichen Outcomes gefunden werden, keine direkten Aussagen über deren ursächliche Beziehungen ermöglichen. Jedoch liefern die zahlreichen umweltepidemiologischen Studien konsistente Ergebnisse über die statistischen Zusammenhänge zwischen erhöhten Luftschadstoffbelastungen und negativen gesundheitlichen Auswirkungen. Studien, die Verbesserungen der Luftqualität mit entsprechenden Veränderungen von biologischen Endpunkten assoziieren können, unterstützen diese Beobachtungen.

Kurzzeiteffekte können neben den experimentellen Studien mit einer Reihe von epidemiologischen Studiendesigns untersucht werden. Hierzu eignen sich sogenannte Panel-, Case-crossover- und Zeitreihenstudien. Langfristige Effekte auf den Menschen können nur in epidemiologischen Studien untersucht werden, da eine langfristige experimentelle Exposition des Menschen nicht möglich ist. Hier kommen vor allem große Kohortenstudien, oft multizentrisch und multinational, zum Einsatz. Umweltepidemiologische Studien sind gekennzeichnet durch die Besonderheit, dass die zu untersuchende Exposition (also z. B. die Feinstaubbelastung am Wohnort) mit weiteren gesundheitsschädlichen Belastungen korreliert sein kann. Dies ist z. B. häufig der Fall für verschiedene verkehrsbedingte Emissionen, wie z. B. Feinstaub, Ultrafeinstaub, NO<sub>2</sub> und Lärm. Weisen Schadstoffe ähnliche Verteilungsmuster auf, ist es oftmals schwierig oder methodisch auch unmöglich, die jeweiligen Effekte voneinander abzugrenzen. Nachgewiesene Zusammenhänge zwischen einem Luftschadstoff und gesundheitlichen Auswirkungen können daher ein Hinweis sein auf direkte (kausale) Wirkungen oder sie stehen stellvertretend für Schadstoffe, die die gleichen Emissionsquellen haben und mit diesen eng korrelieren. **Da insbesondere bei der verkehrsbedingten Schadstoffexposition zumeist Schadstoffgemische auftreten, die sich teilweise in ihren Konzentrationen parallel verhalten, kann eine rein epidemiologische Separierung der Effekte von Einzelbestandteilen auf den Organismus schwierig bzw. nicht möglich sein [66, 67], dafür werden so aber die realistischen Gesamteffekte erfasst.**

## Bewertung von identifizierten Zusammenhängen

Wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen Luftschadstoffen und gesundheitlichen Auswirkungen attestiert werden soll, sind hohe Anforderungen an die Belastbarkeit des jeweiligen Wissensstandes zu erfüllen (siehe z. B. US-EPA 2016 [68]). Verschiedene Institutionen fassen in regelmäßigen Abständen den Wissensstand zusammen und bewerten sowohl die Einzelstudien als auch die Gesamtevidenz mittels strukturierter und standardisierter Vorgehensweisen (WHO, IARC, US-EPA, Europäische Kommission, COMEAP etc.). Dabei werden sowohl toxikologische als auch epidemiologische Befunde für die Gesamtbewertung herangezogen. Zentrale Kriterien der Bewertung sind [69, 70]:

- **Konsistenz** – Der/Die Effekt(e) wurde(n) in mehreren, voneinander unabhängig durchgeführten Studien nachgewiesen und ist/sind reproduzierbar
- **Kohärenz** – Der/Die Effekt(e) wurde(n) mit unterschiedlichen Methoden nachgewiesen.
- **Biologische Plausibilität** – Es gibt biologisch plausible Mechanismen, die die Verursachung von Erkrankungen durch Schadstoff(e) erklären können.

Ziel der Bewertung durch die unterschiedlichen Institutionen ist eine Beurteilung der Auswirkungen von Luftschadstoffen auf die menschliche Gesundheit anhand allgemein verbindlicher Bewertungskriterien. Aus der Evidenz für das Vorliegen eines Zusammenhangs und der Größe dieses Zusammenhangs (Expositions-Wirkungsfunktionen) werden in mehr oder weniger standardisierten Prozessen gesetzliche Grenzwerte oder medizinische Beurteilungsmaßstäbe abgeleitet. **Gesetzliche Grenzwerte sind dabei ein Kompromiss verschiedener gesellschaftlicher Gruppen und stellen nicht unbedingt eine medizinisch wünschenswerte obere Belastungsgrenze dar.**



So können z. B. unterhalb der in der EU gültigen Grenzwerte erhebliche Gesundheitseffekte durch Luftschadstoffe nachgewiesen werden [71]. Medizinisch abgeleitete Werte sind z. B. die Richtwerte der WHO, deren Einhaltung aus gesundheitlicher Sicht empfohlen wird. Ziel dieser Ableitung ist es, diejenigen Mengen oder Konzentrationen einer Belastung festzulegen, mit deren Aufnahme über einen definierten Zeitraum mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit keine relevante schädliche Wirkung mehr verbunden ist. Hierbei gilt es, bestimmte Bevölkerungsgruppen, z. B. Kinder, ältere Menschen, schwangere Frauen, besonders zu berücksichtigen. **Ein zentrales Leitprinzip, das in diesem Kontext von hoher Bedeutung ist, ist das Vorsorgeprinzip.**

## Der Environmental Burden of Disease (EBD)-Ansatz zur Abschätzung umweltbezogener Krankheitslasten

Ende der 1990er-Jahre wurde der Environmental Burden of Disease (EBD)-Ansatz als umweltbezogene Erweiterung der Burden of Disease (BoD)-Methodik der WHO entwickelt [72, 73]. Anliegen war, das Ausmaß der Krankheitslast, das einem Umweltrisikofaktor / einer Gruppe von Umweltrisikofaktoren zuzuschreiben ist, für die Bevölkerungsgesundheit abzuschätzen, zu quantifizieren und im Hinblick auf erforderliche Entscheidungen und die Priorisierung von Maßnahmen bewerten zu können [74]. Seitdem wenden verschiedene EBD-Studien die dargestellte Methodik auf den Bereich umweltbezogener Gesundheitsrisikofaktoren (z. B. zur Bewertung von Schadstoffen im Trinkwasser, in der Nahrung, in der Luft, im Boden sowie auf physikalische Noxen wie Lärm und Strahlung), aber auch auf lebensstilassoziierte Gesundheitsrisikofaktoren (Übergewicht, Rauchen, fehlende Bewegung usw.) an. In den letzten Jahren wird die Methodik zunehmend auch im Rahmen nationaler und subnationaler EBD-Studien angewendet, modifiziert und weiterentwickelt [62].

Ein zentraler Aspekt der Berechnung der Krankheitslast ist die Zielsetzung, die gesundheitliche Bedeutung von verschiedenen Umweltbelastungen für die Bevölkerung vergleichen zu können. Es geht bei diesem Ansatz darum, die Krankheitslast verschiedenster Risikofaktoren auf unterschiedlichste gesundheitliche Endpunkte mittels Maßzahlen vergleichbar zu machen, um Politik und Public Health eine Aussage über die Bedeutung einzelner Risikofaktoren für das Krankheitsgeschehen relativ zueinander zur Verfügung zu stellen.

Hierfür stehen mehrere Indizes zur Verfügung, die üblicherweise begrifflich als „vorzeitige“ oder „verursachte Todesfälle“, „verlorene Lebensjahre“ und sogenannte „Lebensjahre mit Einschränkung“ (disability-adjusted life years, DALYs) bezeichnet werden. Diese Indizes dürfen aber nicht verwechselt werden mit tatsächlichen Todesfällen, die ein bestimmter Risikofaktor auslöst, also z. B. mit Toten infolge von Verkehrsunfällen, sondern gewinnen nur durch den Vergleich verschiedener Umweltbelastungen oder durch einen Vergleich einer Belastung über die Zeit ihre Bedeutung.

Die bevölkerungsbezogene Krankheitslast in Deutschland durch Luftschadstoffe wurde von verschiedenen Studien abgeschätzt. Beispielhaft werden hier aktuelle Studien genannt, die die Krankheitslast durch Feinstaub [1, 75], die Krankheitslast durch NO<sub>2</sub> [4] und für Ozon [62] in Deutschland abgeschätzt haben.

Für Feinstaub wurden in der Berechnung der GBD Investigators die Langzeiteffekte auf die gesundheitlichen Endpunkte ischämische Herzkrankheit, Schlaganfall, COPD, Bronchialkarzinom und Infektionen der unteren Atemwege eingeschlossen. Die primäre Analyse der Krankheitslast durch NO<sub>2</sub> in Deutschland umfasste den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität, die Analyse für Ozon umfasste die Morbidität durch Allergien und Heuschnupfen [62]. **Insgesamt steht die Luftverschmutzung der Außenluft für die Krankheitslast in Deutschland auf Platz 10 der führenden Risikofaktoren und für die Mortalität weltweit auf Platz 5 und ist damit der wichtigste umweltbedingte Risikofaktor** [1, 31-33, 75].

In Deutschland zeigte sich in den letzten zehn Jahren für verursachte Todesfälle, verlorene Lebenszeit und Jahre mit Einschränkung (DALYs) durch Feinstaub bzw. NO<sub>2</sub> insgesamt ein leicht abnehmender Trend, einhergehend mit den insgesamt abnehmenden Immissionen [1, 4].

Die europaweite Aphekom-Studie (Assessing the public health impacts of urban air pollution in 25 European cities: Improving Knowledge and Communication for Decision Making on Air Pollution and Health) [6] untersuchte, ob und inwieweit die Krankheitslast durch Einhaltung der strengerer



WHO „Air Quality Guidelines“ in europäischen Städten reduziert werden könnte. Die Studie berücksichtigte insgesamt 39 Millionen Probanden aus verschiedenen Städten Europas mit 225.000 bis 7,5 Millionen Einwohnern. Bei Einhaltung der PM<sub>2,5</sub>-Jahresbelastung von maximal 10 µg/m<sup>3</sup> in allen Städten würde sich die Lebenserwartung eines 30-jährigen um 5,8 Monate (Median) verlängern, in Stockholm mit der geringsten PM<sub>2,5</sub>-Belastung von 9,4 µg/m<sup>3</sup> um 0 Monate, in Bukarest mit 38,2 µg/m<sup>3</sup> PM<sub>2,5</sub>-Belastung um 22 Monate. Dies entspricht 421.000 gewonnenen Lebensjahren/Jahr bzw. 19.000 verzögerten Todesfälle/Jahr, davon 14.000 aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen. Die Studie adressiert aber auch den potentiellen ökologischen Gewinn, den sie auf 31 Billionen Euro pro Jahr (95%KI: 10 – 53 Billionen Euro) abschätzt.

## Mortalität

### Kurzfristige Effekte

Für kurzfristige Belastungsanstiege, wie sie von Tag zu Tag vorkommen, kommt es zu einem Anstieg der täglichen Mortalität um 0,4–1,0 % pro Anstieg der täglichen PM<sub>10</sub>-Belastung um 10 µg/m<sup>3</sup> [29]. Die kurzfristigen Effekte von NO<sub>2</sub> sind etwas schwächer mit einem Anstieg der Mortalität um ca. 0,5–3,6 % pro 20 µg/m<sup>3</sup> [76]. Neben den regulierten Schadstoffen können auch andere, bisher nicht regulierte Bestandteile der Luft Auswirkungen haben. So zeigen Studien zur Belastung gegenüber ultrafeinen Partikeln, dass kurzfristige tägliche Belastungsanstiege mit erhöhter Mortalität assoziiert sein können [77-79]. Lanzinger et al. [78] konnten in einer internationalen multizentrischen Zeitreihenstudie zeigen, dass ein durchschnittlicher Anstieg über sechs Tage von 2.750 ultrafeinen Partikeln/cm<sup>3</sup> mit einer Erhöhung der Sterblichkeit um 9,9 % (95%KI: -6,3 – 28,8 %) verbunden ist.

### Langzeiteffekte

Die WHO stellte bereits in ihren Leitlinien für Luftqualität 2006 [28] und in einer aktuellen Übersichtsarbeit [29] fest, dass die langfristige Belastung gegenüber Luftverschmutzung mit der Mortalität assoziiert ist. In Europa wurden Langzeitwirkungen auf die Mortalität unter anderem in dem multizentrischen ESCAPE-Projekt (European Study of Cohorts on Air Pollution Effects) untersucht, in dem in über 30 einzelnen Kohortenstudien nach einem gemeinsamen Standard die Luftverschmutzung gemessen und modelliert wurde. So zeigte ESCAPE eine Erhöhung der Sterblichkeit um 7 % (95%KI: 2–13 %) pro zusätzlicher Langzeitbelastung von 5 µg/m<sup>3</sup> PM<sub>2,5</sub> [80]. Dabei gibt es bisher keine bekannte untere Wirkungsschwelle, das heißt, dass selbst unterhalb der derzeit gültigen Grenzwerte der EU oder der US-EPA die Mortalität mit zunehmender Belastung ansteigt [80, 81]. Pope et al. zeigen in einer US-weiten Analyse, dass die Lebenserwartung zwischen 1980 und 2000 mit der Feinstaubkonzentration assoziiert war und es pro 10 µg/m<sup>3</sup> PM<sub>2,5</sub> zu einer Verkürzung der Lebenserwartung um mehr als ein halbes Jahr kommt [82]. Für NO<sub>2</sub> wird in der aktuellsten Übersichtsarbeit eine Risikoerhöhung von ca. 2,3 % (95%KI: 0,8 – 3,7 %) pro 10 µg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> berechnet [83].



## Empfindliche Populationen – vulnerable Gruppen

Claudia Hornberg

Als vulnerable Gruppen werden Personen bezeichnet, die nicht über individuelle oder kollektive Fähigkeiten verfügen, um Umwelteinflüssen adäquat zu begegnen. Diese Personen erkranken schneller oder stärker als die übrige Bevölkerung [84, 85]. Die disziplinären Sichtweisen und methodischen Ansätze zur Vulnerabilität sind sehr vielfältig [86-88]; eine gemeinsame Basis unterschiedlicher theoretischer Konzepte der Vulnerabilität beinhaltet, dass Vulnerabilität, ebenso wie die Bewältigungskapazitäten und Anpassungsmöglichkeiten an sich verändernde Verhältnisse und Rahmenbedingungen, grundsätzlich von sozioökonomischen, kulturellen und umweltbedingten Faktoren beeinflusst wird [88]. Dies bedeutet, dass nicht nur die individuellen Faktoren, zu denen neben den **biologischen Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Genetik** und bestehende Vorerkrankungen, auch die psychosozialen Faktoren, wie Resilienz, gehören. Auch weitere Faktoren sind für die Vulnerabilität von Bedeutung, wie die **physische Umwelt, z. B. die Nähe zu Verkehrswegen, Industriegebieten oder Erholungsgebieten, oder der Sozialraum mit sozialer Stabilität und Ressourcen (Einkommen, Beschäftigungssituation) und Bevölkerungsdichte**. Nicht zuletzt trägt das **persönliche (Gesundheits-)Verhalten** mit Ernährungs- und Bewegungsverhalten sowie Nikotin- oder Alkoholkonsum zu einer möglichen Vulnerabilität bei [89, 90]. Vulnerabilität wird nicht zwangsläufig von den Betroffenen selber als solche wahrgenommen – mit entsprechenden Rückwirkungen auf den Umgang mit gesundheitsrelevanten Umweltbelastungen.

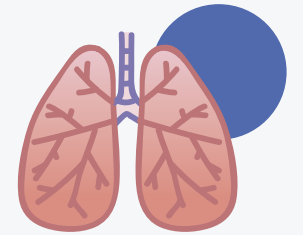
Potentielle Vulnerabilitätsfaktoren für die Wirkung von Luftschadstoffen auf die Gesundheit sind neben dem **Sozialstatus das Geschlecht (Frauen), das Alter (Kinder und ältere Menschen)**, der Rauchstatus und andere Lebensstilfaktoren sowie Vorerkrankungen [32, 91]. Insbesondere der **Sozialstatus ist ein Faktor, der bei der Untersuchung von Gesundheitseffekten durch Luftverschmutzung eine wichtige Rolle spielt. Er korreliert mit weiteren sozialen und persönlichen Faktoren ebenso wie mit den Umweltbedingungen [84] und kann daher zu einem sogenannten „confounding“ (einer „Vermischung“) von Expositions-Wirkungsbeziehungen führen**. Darüber hinaus kann sich die Anfälligkeit und Wirkung von Luftschadstoffen bei gleicher Belastung zwischen Personen mit unterschiedlichem Sozialstatus unterscheiden, woraus eine erhöhte Vulnerabilität resultieren kann. Ein weiterer Vulnerabilitätsfaktor sind Vorerkrankungen: So ist die Sensibilität insbesondere bei Kindern und älteren Menschen mit chronischen Atemwegserkrankungen (z. B. Asthma bronchiale, COPD) sowie mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöht und schlägt sich an Tagen und vor allem in Episoden mit hoher Außenluftbelastung (z. B. Smog-Situationen) in akuten Exazerbationen der Grunderkrankungen nieder [89, 92].

**Das Alter ist ebenfalls ein Vulnerabilitätsfaktor: Säuglinge und Kleinkinder** stellen die wichtigste vulnerable Gruppe dar, weil ihre Lungen noch nicht ausgereift sind und dadurch besonders empfindlich auf giftige Substanzen aus der Luft reagieren. Außerdem ist ihr Immunsystem noch nicht voll entwickelt und die Atemfrequenz von Kindern deutlich höher als die von Erwachsenen, sodass Kinder im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht mehr verunreinigte Luft einatmen als Erwachsene [93]. Neben Kindern stellen **ältere Menschen eine vulnerable Personengruppe dar**. Besonders wegen bestehender Krankheiten sind sie anfälliger gegenüber Luftschadstoffen [94, 95], da sie über weniger Kompensationsmechanismen verfügen.

# Wirkorte der Luftschadstoffe

## Atemwegssystem

Georg Bölke, Stefan Karrasch, Christian Witt



*Das respiratorische System ist aufgrund seiner physiologischen Funktion und anatomischen Eigenschaften naturgemäß den Einflüssen von Luftschadstoffen in besonderer Weise exponiert; es ist das Portalorgan für die Luftschadstoffe. Zugleich stellen Atemwegserkrankungen eine der wichtigsten Entitäten der nicht-übertragbaren Krankheiten dar, so erwartet etwa die WHO für 2030, dass jeder fünfte weltweite Todesfall durch respiratorische Erkrankungen verursacht wird (2008 war es jeder sechste) [96]. Da die Optionen für eine kausale Therapie in vielen Fällen derzeit noch limitiert sind, kommt der Vermeidung einer Entstehung und Progression von Atemwegserkrankungen mittels präventiver Maßnahmen eine herausragende Bedeutung zu. Im Folgenden werden daher sowohl funktionelle Effekte von Luftschadstoffen in der überwiegend lungengesunden Allgemeinbevölkerung als auch ihr Zusammenhang mit Auftreten und Verlauf wichtiger respiratorischer Erkrankungen erläutert.*

### Luftschadstoffassoziierte Mortalität in der Allgemeinbevölkerung aufgrund von Atemwegserkrankungen

In einer der wichtigsten europäischen Kurzzeitstudien, der in 29 europäischen Städten durchgeführten multizentrischen APHEA2-Studie (Air Pollution and Health: A European Approach 2), wurde ein linearer Zusammenhang zwischen einem Anstieg von  $PM_{10}$  um  $10 \mu g/m^3$  und einer erhöhten Mortalität aufgrund von Atemwegserkrankungen (0,58 % (95%KI: 0,35 – 0,90 %)) beobachtet [97, 98]. In dieser Studie wurde in 23 europäischen Städten auch die Wirkung von Ozon auf die Sterblichkeit untersucht [99]. Entsprechend der höheren Ozonbelastung in der warmen Jahreszeit wurde im Sommer für einen Anstieg des mittleren 1-Stundenwertes von Ozon um  $10 \mu g/m^3$  eine Erhöhung der Mortalität aufgrund von Atemwegserkrankungen um 1,13 % (95%KI: 0,62 – 1,48 %) beobachtet [99]. Auch nach Adjustierung für andere Luftschadstoffe blieb die statistisch signifikante lineare Dosis-Wirkungsbeziehung bestehen. In Bezug auf die Langzeitwirkung von Feinstaub ist die mit Abstand größte Kohortenstudie die American Cancer Society (ACS)-Studie [91, 100], die ca. 1,2 Millionen amerikanische Probanden einschloss, von denen von 1982 bis 1998 die Sterbedaten erhoben wurden. **Pope et al. [91] erfasste Risikofaktoren und Todeszeitpunkt sowie Todesursache von etwa 550.000 Teilnehmern und untersuchten die Assoziation mit den Luftschadstoffkonzentrationen aus circa 150 Städten. Sowohl für die Sterblichkeit an Lungenkrebs als auch die Gesamt- und die kardiopulmonale Mortalität wurden erhöhte relative Risiken für  $PM_{2,5}$  gefunden**. So war z. B. ein Anstieg von  $PM_{2,5}$  um  $10 \mu g/m^3$  mit einem erhöhten Risiko für die Sterblichkeit an Lungenkrebs um 14 % (95%KI: 4–23 %) assoziiert. Hoek et al. fanden in ihrer Metaanalyse (18 Studien) von Langzeitstudien zur Sterblichkeit an nicht-malignen Lungenerkrankungen ein erhöhtes Risiko von 3 % (95%CI: -6,13 %) für einen Anstieg von  $PM_{2,5}$  um  $10 \mu g/m^3$ . Dabei betonen die Autoren, dass zwischen den einzelnen Studien deutliche Unterschiede in der Effektgröße zu beobachten sind.







Die Spirometrie wird zur Messung von Lungenvolumina und Atemstromstärken angewandt. Üblicherweise atmet der Proband dabei durch einen Pneumotachografen (Flussmessgerät), der die Atemstromstärken in Abhängigkeit von der Zeit misst. Zur Diagnose von Atemwegsverengungen wird nach maximaler Einatmung eine schlagartige und vollständige Ausatmung durchgeführt. Messgrößen sind das Volumen, das innerhalb einer Sekunde ausgeatmet wird (Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>)), das insgesamt ausgeatmete Volumen (forcierte Vitalkapazität (FVC)) sowie der Spitzenfluss (Peak expiratory flow (PEF)).

## Lungenfunktion in der Allgemeinbevölkerung

Mögliche Luftschadstoffeffekte auf die überwiegend lungengesunde Allgemeinbevölkerung werden zumeist über eine Verminderung bzw. Abnahme der Lungenfunktion (spirometrische Messgrößen) erfasst. **Insbesondere im Hinblick auf Feinstaubbelastungen ist die Evidenz für adverse Effekte vielfältig belegt.** So führte etwa in einer berufsbezogenen Kohorte gesunder Erwachsener bereits eine kurzzeitige Erhöhung um 10 µg/m<sup>3</sup> PM<sub>10</sub> subakut zu einer geringen, jedoch signifikanten Reduktion der forcierten Vitalkapazität (FVC) um im Mittel 18,9 ml (95%KI: 10,3 – 27,5 ml), der Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) um 12,8 ml (95%KI: 6,5 – 19,1 ml) sowie des Spitzenflusses (PEF) von 51,4 ml/s (95%KI: 27,0 – 75,0 ml/s); die Einschränkungen der Lungenfunktion waren auch zwei Tage später noch nachzuweisen, aber im Prinzip reversibel [101]. Auch langfristig führt die Exposition gegenüber hohen Feinstaubkonzentrationen an der Wohnadresse zu nachteiligen Veränderungen. So konnten Adam et al. [102] im Rahmen der ESCAPE-Studie (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects, 7.615 Teilnehmer in dieser Analyse) eine Verminderung um 44,6 ml (95%KI: 3,8 – 85,4 ml) für FEV<sub>1</sub> und um 59,0 ml (95%KI: 5,6 – 112,3 ml) für FVC bei einer Erhöhung des PM<sub>10</sub> um 10 µg/m<sup>3</sup> [102] beschreiben.

Für gasförmige Schadstoffe ist die Datenlage etwas heterogener, eine vergleichsweise konsistente Evidenz findet sich vor allem für NO<sub>2</sub>. Panis et al. [101] beschrieben bei einer akuten Zunahme der NO<sub>2</sub>-Konzentration um 10 µg/m<sup>3</sup> eine Reduktion von FEV<sub>1</sub> um 13,8 ml (95%KI: 3,5 – 24,2 ml) und der PEF um 66,1 ml/s (95%KI: 25,6 – 106,6 ml/s), zwei Tage nach dem Anstieg konnte für die FEV<sub>1</sub> allerdings kein signifikanter Unterschied mehr gesehen werden. Eine langfristige Erhöhung der NO<sub>2</sub>-Konzentration um 10 µg/m<sup>3</sup> führte in der bereits erwähnten Untersuchung von Adam et al. [102] zu einer Verminderung von 14,0 ml (95%KI: 2,1 – 25,8 ml) für FEV<sub>1</sub> und von 14,9 ml (95%KI: 1,1 – 28,7 ml) für FVC mit besonders deutlicher Assoziation bei adipösen Personen (Reduktion der FEV<sub>1</sub> bei Personen mit BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> um 32,7 ml (95%KI: 6,7 – 58,8 ml) vs. BMI <30 kg/m<sup>2</sup> um 6,3 ml (95%KI: -9,0 – 21,6)).

Bowatte et al. [103] beobachteten darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen einem in der Nähe einer großen Straße gelegenen Wohnort (<200 m), mit entsprechend hoher Langzeitexposition gegenüber verkehrsbezogenen Luftschadstoffen und verstärkter Abnahme spirometrischer Parameter im mittleren Lebensalter, was die gesundheitliche Bedeutung der chronischen Schadstoffbelastung unterstreicht.

Effekte einer langfristigen Exposition gegenüber Luftschadstoffen werden bereits bei Kindern und Heranwachsenden beobachtet und können hier als adverser Einfluss auf die pulmonale Entwicklung interpretiert werden [104, 105]. Gehring et al. [106] fanden im Rahmen der ESCAPE-Studie eine Verminderung spirometrischer Indizes für sowohl PM<sub>2,5</sub> als auch Stickoxide, FEV<sub>1</sub> war dabei um 0,86 % (95%KI: 0,24 – 1,48 %) bei einem Anstieg des NO<sub>x</sub> um 20 µg/m<sup>3</sup> bis hin zu 1,77 % (95%KI: 0,18 – 3,34 %) bei einem Anstieg des PM<sub>2,5</sub> um 5 µg/m<sup>3</sup> reduziert. Barone-Adesi et al. [107] fanden in einer Metaanalyse von Studien mit Kindern ein um 8 ml (95%KI: 1 – 14 ml) verringertes FEV<sub>1</sub> bei einem Anstieg von NO<sub>2</sub> um 10 µg/m<sup>3</sup>. In der Children's Health Study über zwölf Studienregionen in Kalifornien wurde eine klinisch bedeutsame Verminderung in der altersbezogenen Entwicklung vom 10. bis zum 18. Lebensjahr sowohl von FEV<sub>1</sub> (101,4 ml (95%KI: 164,5 – 38,4 ml)) als auch von FVC (95,0 ml (95%KI: 189,4 – 0,6 ml)) und FEF<sub>25-75</sub> (211,0 ml/s (95%KI: 377,6 – 44,4 ml/s)) bei Heranwachsenden in der Studienregion mit der höchsten mittleren NO<sub>2</sub>-Exposition gegenüber jener mit der niedrigsten beobachtet [108]. Gaudermann et al. [109] konnten darüber hinaus zeigen, dass sich eine Verbesserung der Luftqualität in Bezug auf NO<sub>2</sub> und PM<sub>2,5</sub> positiv auf die Lungenfunktionsentwicklung der Heranwachsenden auswirkt. In einer jüngst veröffentlichten Untersuchung spirometrischer Parameter bei Heranwachsenden zwischen dem 8. und dem 16. Lebensjahr aus den Niederlanden beobachteten Milanzi et al. [110] eine Reduktion der altersbezogenen FEV<sub>1</sub>-Zunahme um 0,26 % (95%KI: 0,03 – 0,49 %) pro Interquartile Range (IQR)-Anstieg von PM<sub>2,5</sub>. **Neben Kindern erscheinen ältere Bevölkerungsgruppen in besonderer Weise vulnerabel gegenüber den Effekten von Luftschadstoffen**, hier sind vor allem die partikulären Schadstoffe von Bedeutung [111].



## Chronisch Obstruktive Lungenerkrankungen – COPD

**Im Rahmen einer COPD spielen Luftschadstoffe vor allem im Hinblick auf die mögliche Verursachung von Exazerbationen eine Rolle**, viele Studien deuten hier auf einen positiven Zusammenhang hin. So beschrieben Xu et al. [112] einen Anstieg der Rettungsstellenbesuche in Peking, China, aufgrund einer akut exazerbierten COPD um 1,46 % (95%KI: 0,13 – 2,79 %) pro 10 µg/m<sup>3</sup> PM<sub>2,5</sub>-Erhöhung am selben Tag. Dieser Effekt verstärkte sich auf 3,15 % (95%KI: 1,39 – 4,91 %), wenn auch die drei nachfolgenden Tage (lag days) in die Analyse einbezogen wurden. In einer weiteren Untersuchung von DeVries et al. [113] erhöhte sich das Exazerbationsrisiko pro 10 µg/m<sup>3</sup> Anstieg von PM<sub>2,5</sub> um 2,6 % (95%KI: 1,6 – 3,4 %), für NO<sub>2</sub> um 4,2 % (2,5 – 6,0 %) pro 10 µg/m<sup>3</sup> Anstieg der Kurzzeitexposition. Li et al. [114] fanden in einer Metaanalyse von 59 Studien für sowohl gasförmige wie partikuläre Luftschadstoffe signifikante Effekte mit relativem Risiko zwischen 1,01 (CO; 95%KI: 1,00 – 1,01) und 1,04 (NO<sub>2</sub>; 95%KI: 1,03 – 1,06). Auch für eine Innenraumbelastung, zumindest mit partikulären Substanzen, wurden analoge Effekte gezeigt, so führte ein Anstieg der PM<sub>2,5</sub>-Konzentration um 10 µg/m<sup>3</sup> zu einer um 44 % erhöhten Wahrscheinlichkeit für nächtliche Symptome und 38 % erhöhten Wahrscheinlichkeit, eine schwere Exazerbation zu erleiden [115].

Daneben sind ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung auch bei COPD-Patienten negative Effekte auf die spirometrische Lungenfunktion beschrieben. So fanden Bloemsma et al. [116] in einer Metaanalyse von 25 Studien für einen Anstieg der täglichen PM<sub>10</sub>-Konzentration um 10 µg/m<sup>3</sup> eine geringe, aber signifikante Abnahme bei FEV<sub>1</sub> (3,38 ml (95%KI: 0,37 – 6,39 ml)) und bei PEF (0,61 l/min (95%KI: 0,01 – 1,20 l/min)). Die Ergebnisse für gasförmige Schadstoffe waren demgegenüber allerdings inkonsistent [116].

Für die tägliche Mortalität von COPD-Patienten ergibt sich ebenfalls ein relativ klarer Zusammenhang mit Luftschadstoffexposition. In der Metaanalyse von DeVries et al. [113] etwa erhöhte sich pro 10 µg/m<sup>3</sup> Anstieg NO<sub>2</sub> der Kurzzeitexposition das Mortalitätsrisiko um 3 % (95%KI: 1,6 – 4,5 %), pro 10 µg/m<sup>3</sup> Anstieg von PM<sub>2,5</sub> um 4,8 % (95%KI: 1,9 – 7,8 %).

**Die vorliegende Datenlage zu einer möglicherweise erhöhten Prävalenz bzw. Inzidenz von COPD aufgrund von Luftschadstoffen erscheint demgegenüber international weniger homogen und deutlich von Art und Konzentration der Belastungen abhängig.** Für das Kochen mit Biomasse und die damit assoziierten Innenraumbelastungen, von Bedeutung primär in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen, ist ein positiver Zusammenhang gut belegt, etwa für COPD mit einer Odds ratio von 2,80 (95%KI: 1,85 – 4,23) [117-119]. Die auf diese Weise verursachte COPD weist pathophysiologische Unterschiede zu einer auf langjährigen Zigarettenkonsum zurückgehende COPD auf [120]. Für die in westlichen Ländern beobachtete Außenluftverschmutzung ist die Evidenz unklar. Eine Querschnittanalyse mit 4.757 Frauen fand eine erhöhte Prävalenz (Odds Ratio 1,43 (95%KI: 1,23 – 1,66)) pro 16 µg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> [121]. Andere große Bevölkerungskohorten zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede, so wiesen Cai et al. [122] im Rahmen der ESCAPE-Kohorte zwar ein signifikant erhöhtes Risiko für chronischen Auswurf bei Nichtrauchern, nicht jedoch generell für chronische Bronchitis nach. Hierbei spielt allerdings auch die teils unzureichende Frühdiagnostik einer COPD sowie die Notwendigkeit langer Beobachtungszeiträume eine Rolle. So konnten Anderson et al. [123] zeigen, dass erst bei einer Langzeitexposition mit erhöhten NO<sub>2</sub>-Werten über 25 Jahre eine erhöhte COPD-Inzidenz nachweisbar war (HR 1,07 (95%KI: 1,01 – 1,13) pro IQR von 5,8 mg/m<sup>3</sup>). Auch mag eine frühkindliche Exposition, die in der Regel nicht berücksichtigt wird, bei der späteren Krankheitsentstehung eine Rolle spielen.

## Asthma bronchiale

Insgesamt unterstreicht eine Vielzahl von Studienergebnissen, dass eine **kurzzeitige Exposition gegenüber Luftschadstoffen Exazerbationen eines bereits bestehenden Asthmas** auslösen kann [124]. Sowohl kurz- als auch langzeitige Expositionen mit Feinstaub (PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>) sind mit vermehrter Asthmasymptomatik und vermehrtem Aufsuchen von Gesundheitseinrichtungen assoziiert. In einer umfassenden Metaanalyse von 87 Studien wurde eine signifikante Erhöhung des Risikos einer Asthma-Exazerbation sowohl für gasförmige als auch für partikuläre Luftschadstoffe beschrieben, die von einem relativen Risiko von 1,009 (95%KI: 1,006 – 1,011) für O<sub>3</sub> bis zu 1,023 (95%KI: 1,015 – 1,031) für PM<sub>2,5</sub> reichte [125], wenngleich für PM<sub>2,5</sub> in einzelnen Studien auch keine oder verminderte Symptome





berichtet werden [112]. Aus Expositionsstudien ist außerdem bekannt, dass gasförmige Schadstoffe wie  $O_3$  und  $NO_2$  die allergische Antwort im Rahmen eines Asthma bronchiale bzw. einer respiratorischen Allergie gegenüber inhalativen Allergenen verstärken können [126, 127].

**Wie auch für die COPD besteht hingegen Unklarheit bei der Frage, ob eine Langzeitbelastung mit Luftschadstoffen auch an der Entstehung eines Asthma bronchiale beteiligt ist bzw. es direkt verursachen kann** [128, 129]. Auf Basis toxikologischer Studien erscheint ein solch kausaler Zusammenhang biologisch plausibel [130]. Die epidemiologische Evidenz für einen Zusammenhang ist jedoch nicht eindeutig. So wurde in zwei Metaanalysen von Anderson et al. [131, 132] zwar kein signifikanter Zusammenhang zwischen Luftschadstoffexposition und der Prävalenz von Asthma gefunden, wohl aber eine signifikante Assoziation mit der Asthmainzidenz mit einer Odds Ratio von 1,07 (95%KI: 1,02 – 1,13) pro  $10 \mu g/m^3$  Erhöhung von  $NO_2$  sowie eine klare, jedoch nicht signifikante Tendenz mit einer Odds Ratio von 1,16 (95%KI: 0,98 – 1,37) pro  $10/m^3$  Erhöhung von  $PM_{2,5}$ .

**Von besonderer Bedeutung scheint dabei die Nähe des Wohnortes zu befahrenen Straßen mit Schwerlastverkehr zu sein.** So wurde etwa von Bowatte et al. [103] ein positiver Zusammenhang zwischen dem Abstand der Wohnung / des Hauses zu einer vielbefahrenen Straße und der Asthmaprävalenz beschrieben. Lag der Wohnort <200 m von einer vielbefahrenen Straße entfernt, war die Asthmaprävalenz im Vergleich signifikant erhöht (Odds Ratio 1,49 (95%KI: 1,09 – 2,05)). Jüngere Untersuchungen erbrachten ebenfalls zwar heterogene und numerisch vergleichsweise schwache, aber insgesamt auf eine positive Assoziation deutende Ergebnisse [133]. Mechanistisch ist dabei gut belegt, dass etwa Partikel aus Dieselabgasen nicht nur allergische Immunantworten verstärken können, sondern auch Sensibilisierungen gegenüber Allergenen begünstigen [134]. Auch für gasförmige Schadstoffe ist eine Erhöhung der Suszeptibilität gegenüber inhalativen Allergenen beschrieben [124]. Daneben werden die Induktion von oxidativem Stress, ein Remodelling der Atemwege sowie die Aktivierung inflammatorischer Signalwege als mögliche begünstigende Faktoren in der Pathogenese des Asthma bronchiale diskutiert [130]. Bei der Beurteilung kausaler Zusammenhänge zwischen Luftschadstoffexposition und Asthmapathogenese stellt sich methodisch die Herausforderung einer adäquaten Differenzierung des tatsächlichen Erst-Auftretens der Erkrankung gegenüber der Exazerbation eines bereits bestehenden, bisher subklinisch verlaufenden und damit nicht diagnostizierten Asthmas. Diese definitorische Schwierigkeit kann möglicherweise einen Teil der Heterogenität der vorliegenden Datenlage erklären.

### Atemwegsinfekte / Bronchitis / Pneumonie

Eine Reihe von Studien haben den Einfluss von kurz- und langfristiger Luftschadstoffbelastung auf Infektionen der Atemwege untersucht. Xu et al. [112] wiesen im Jahr 2013 in Peking bei einem Anstieg der  $PM_{2,5}$ -Konzentration um  $10 \mu g/m^3$  eine Zunahme der Rettungsstellenbesuche am selben Tag (Iago) um 0,19 % (95%KI: 0,04 – 0,35 %) für Infektionen der oberen Atemwege bzw. 0,34 % (95%KI: 0,14 – 0,53 %) für Infektionen der unteren Atemwege nach. Die  $PM_{2,5}$ -Konzentration lag in diesem Zeitraum mit einem Tagesdurchschnittswert von  $102,1 \mu g/m^3$  jedoch auch deutlich über der u. a. in Deutschland typischen Belastung.

Eine niederländische Studie fand **höhere Inzidenzen für ambulant erworbene Pneumonien** in Gebieten mit höherer Bevölkerungsdichte und landwirtschaftlichen Aktivität [135]. Im Gegensatz dazu waren Gebiete mit niedrigen Inzidenzen durch eine geringe Bevölkerungsdichte und niedrige landwirtschaftliche Tätigkeit charakterisiert. Die Autoren schlussfolgerten, dass sich diese Unterschiede möglicherweise mit einer durch Emissionen von Luftschadstoffen aus Verkehr, Industrie und Landwirtschaft erhöhten Suszeptibilität für Pneumonieerreger erklären ließe. Neupane et al. [136] untersuchten die Langzeiteffekte von Luftverschmutzung auf die Hospitalisierungsraten aufgrund einer ambulant erworbenen Pneumonie in älteren Erwachsenen ( $\geq 65$  Jahre). Erhöhte Langzeitkonzentrationen von sowohl  $PM_{2,5}$  als auch  $NO_2$  wiesen ein signifikant erhöhtes Risiko auf ( $PM_{2,5}$ : OR 2,26 (95%KI: 1,20 – 4,24);  $NO_2$ : OR 2,30 (95%KI: 1,25 – 4,21)), für  $SO_2$  konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden. Ursächlich für die Erkrankung könnten von den Luftschadstoffen ausgelöste epitheliale Schäden und eine reduzierte mukoziliäre Clearance sein, welche zur einer erhöhten Suszeptibilität gegenüber bakteriellen Pathogenen führen kann.



Hooper et al. [137] untersuchten **Prävalenz und Inzidenz chronischer Bronchitis** in einer U.S.-Kohorte von ca. 50.000 Frauen [137]. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang wurde zwischen der Prävalenz der chronischen Bronchitis und  $PM_{10}$  gefunden (Odds Ratio pro Anstieg um einen Interquartilsabstand (IQR): 1,07 (95%KI: 1,01 – 1,13)). Für die anderen beiden untersuchten Schadstoffe  $PM_{2,5}$  und  $NO_2$  waren die Effekte ähnlich, jedoch nicht statistisch signifikant. Teilte man die Gruppe anhand des Raucherstatus, ließen sich signifikante Effekte aller drei untersuchten Schadstoffe auf die Prävalenz der chronischen Bronchitis ausschließlich in der Gruppe der Niemals-Raucher nachweisen, jedoch keine signifikanten Auswirkungen auf Personen, die jemals geraucht haben. Eine Assoziation zwischen Langzeitbelastung mit Luftschadstoffen und der Inzidenz der chronischen Bronchitis bestand nicht. Nicht alle epidemiologischen Studien konnten einen eindeutigen Zusammenhang erhöhter Luftschadstoffkonzentrationen mit Atemwegsinfekten nachweisen. So konnten Cai et al. [122] im Rahmen einer Metaanalyse von fünf Studienkohorten, welche Teil des ESCAPE-Projektes waren, keine signifikanten Assoziationen von Symptomen einer chronischen Bronchitis mit einem der untersuchten Luftschadstoffe herstellen.

Besonders häufig untersucht sind die **Auswirkungen auf Kinder**. Brugha und Grigg [138] fassten die Auswirkungen erhöhter Luftschadstoffkonzentrationen auf Atemwegsinfekte bei Kindern zusammen. So führen schon pränatal erhöhte  $PM_{2,5}$ -Konzentrationen zu vermehrten Episoden von Bronchitiden und Pneumonien. Auch postnatal existieren signifikante Korrelationen erhöhter Schadstoffkonzentrationen mit den Diagnosen Bronchitis und Pneumonie ( $PM_{2,5}$ -Anstieg um  $25 \mu g/m^3$  im 30-Tage-Mittelwert erhöht das relative Risiko für Kinder <2 Jahre an einer Bronchitis zu erkranken um 30 % (95%KI: 8 – 58 %)), wenngleich nicht stets in allen Studienkohorten ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte [139]. Der Mechanismus ist unklar, jedoch scheint eine Beeinträchtigung der Lungentwicklung mitbeteiligt zu sein. **MacIntyre et al. [140] fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen Pneumonien und Verkehrsemissionen bei ca. 16.000 Kindern aus zehn Kohorten.** Für nahezu alle untersuchten Schadstoffe, ausgenommen  $PM_{2,5}$ , zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko einer Pneumonie im frühen Kindesalter bei einem Anstieg der Luftschadstoffkonzentrationen (z. B.  $10 \mu g/m^3$  Anstieg  $NO_2$  OR 1,30 (95%KI: 1,02 – 1,65)). Beschränkte man die Analyse auf Kinder im 1. Lebensjahr, führten auch erhöhte  $PM_{2,5}$  zu einem erhöhten Infektionsrisiko ( $5 \mu g/m^3$  Anstieg  $PM_{2,5}$  OR 4,06 (95%KI: 1,93 – 8,57)).

Darrow et al. [141] untersuchten die Kurzzeiteffekte erhöhter täglicher Luftschadstoffkonzentrationen auf die Rettungsstellenbesuche von Kindern im Alter von 0–4 Jahre aufgrund einer Bronchitis/Bronchiolitis, Pneumonie und Infektion der oberen Atemwege über einen Zeitraum von 18 Jahren in Atlanta, Georgia. Sowohl Ozon als auch verkehrsbedingte Luftverschmutzung ( $NO_2$ , CO, Kohlenstoffanteil von  $PM_{2,5}$ ) waren mit einem erhöhten Risiko für eine Pneumonie (relatives Risiko pro Anstieg um einen IQR, z. B.  $O_3 = 10$  % (95%KI: 4,7 – 15,5 %),  $NO_2 = 2,6$  % (95%KI: 0,1 – 5,1 %) und eine obere Atemwegsinfektion (z. B.  $O_3 = 3,2$  % (95%KI: 0,6 – 5,8 %),  $NO_2 = 3,3$  % (95%KI: 1,9 – 4,7 %) vor allem für Kinder im Alter 1 – 4 Jahre assoziiert. Bai et al. [142] fanden in ihrer Analyse von Krankenhausbesuchen aufgrund von akuter Bronchitis heraus, dass der Zusammenhang zwischen erhöhten Schadstoffkonzentrationen und Atemwegsinfekten am stärksten bei Kindern im Schulalter zwischen 6 und 14 Jahren ausgeprägt war. Deutlich stärker waren die Effekte während der kalten Jahreszeit. Hingegen war das Risiko einer akuten Bronchitis aufgrund von Luftschadstoffen während der warmen Jahreszeit abgeschwächt (z. B. betrug pro Anstieg um einen IQR von  $NO_2$  das relative Risiko 1,03 (95%KI: 1,01 – 1,06) in der kalten vs. 0,96 (95%KI: 0,93 – 0,98) in der warmen Jahreszeit). Die Autoren der Studie führten das erhöhte Risiko der Altersgruppe 6–14 Jahre darauf zurück, dass diese Kinder im Vergleich zu den jüngeren die Schule aufsuchen müssen und somit vermehrten Verkehrsemissionen ausgesetzt sind. Als Faktoren für das erhöhte Risiko während der kalten Jahreszeit wurden einerseits vermehrte inverse Wetterlagen in der untersuchten Region (Hefei, China), andererseits ein in dieser Zeit ebenfalls erhöhtes Risiko für beispielsweise Virusinfektionen diskutiert, welche mit den Luftschadstoffeffekten wechselwirken.



Eine Metaanalyse von 17 Studien aus Europa, Australien, China, Nord- und Südamerika von Nhung et al. untersuchte die Auswirkungen von kurzzeitiger Luftschadstoffexposition und Pneumonien im Kindesalter [143]. Für alle untersuchten Schadstoffe ließen sich erhöhte Risiken einer Hospitalisierung aufgrund einer Pneumonie nachweisen: 1,5 % (95%KI: 0,6 – 2,4 %) pro 10 µg/m³ PM<sub>10</sub>, 1,8 % (95%KI: 0,5 – 3,1 %) pro 10 µg/m³ PM<sub>2,5</sub>, 2,9 % (95%KI: 0,4 – 5,3 %) pro 10 ppb (parts per billion) SO<sub>2</sub>, 1,7 % (95%KI: 0,5 – 2,8 %) pro 10 ppb O<sub>3</sub>, 1,4 % (95%KI: 0,4 – 2,4 %) pro 10 ppb NO<sub>2</sub>, und 0,9 % (95%KI: 0,0 – 1,9 %) pro 1.000 ppb CO.

Die Assoziation mit respiratorischen Infektionen erscheint daneben von Bedeutung für Luftschadstoffe aus Biomasseverbrennungsvorgängen in Innenräumen in Ländern niedrigen und mittleren Einkommens. Jüngere Metaanalysen erbrachten diesbezüglich Evidenz sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter [144, 145].

Pathophysiologisch ist der Mechanismus der höheren Infektionsraten ungeklärt. Allgemein wird davon ausgegangen, dass Gase wie NO<sub>2</sub> oder O<sub>3</sub> zu Inflamationsreaktionen des respiratorischen Epithels führen und dadurch sowohl die physikalische Barriere gegenüber Erregern als auch die Immunabwehr schwächen. Day et al. untersuchten die Auswirkungen von Ozon auf inflammatorische Biomarker in 89 gesunden Erwachsenen [146]. Neben der Erhöhung kardiovaskulärer Marker auf systemischer Ebene berichteten die Untersucher von einem Anstieg des FeNO (fractional exhaled NO) als Marker der bronchialen Inflammation, ohne dass sich jedoch detektierbare Veränderungen in der Lungenfunktion zeigten.

### Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD)

Der Zusammenhang zwischen Luftschadstoffexposition und dem Auftreten oder dem Verlauf interstitieller Lungenerkrankungen ist im Vergleich zu anderen respiratorischen Krankheitsentitäten weniger gut untersucht. In der jüngeren Vergangenheit widmete sich dieser Frage jedoch eine wachsende Zahl von Untersuchungen und erbrachte **begrenzte Hinweise auf positive Zusammenhänge sowohl mit Exazerbationen als auch mit einer erhöhten Inzidenz von ILD aufgrund der Schadstoffbelastung**.

So analysierten Winterbottom et al. [147] die Langzeiteffekte von Feinstaub auf die Lungenfunktion von Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) und beobachteten bei einer Zunahme der PM<sub>10</sub>-Konzentration um 5 µg/m³ eine zusätzliche jährliche Reduktion der FVC um 46 ml (95%KI: 12-81 ml). Kein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen der Exposition gegenüber PM<sub>2,5</sub> oder einem der Luftschadstoffe und der Abnahme der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest. Auch Johansson et al. [148] beobachteten die Effekte auf die Lungenfunktion von IPF-Patienten. So ließ sich ein Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Luftschadstoffkonzentration (Langzeitexposition) und der Lungenfunktion (FVC%) beobachten, jedoch wurde keine Assoziation zwischen wöchentlichen Veränderungen (Kurzzeitexposition) der Schadstoffbelastung und akuten Veränderungen der Lungenfunktion gesehen. Subjektive Patientenbeschwerden wie Dyspnoe waren gänzlich unabhängig von der lang- oder kurzfristigen Luftschadstoffkonzentration. Die Autoren der Studie vermuteten, dass die FVC als Lungenfunktionsparameter wahrscheinlich zu „grob“ ist, um die durch kurzzeitige Exposition gegenüber Luftverschmutzung ausgelösten Veränderungen zu messen. Eventuell könnten alternative Messmethoden wie eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) oder Entzündungsparameter im Serum die unmittelbaren Reaktionen auf veränderte Schadstoffbelastungen besser erfassen.

Das Risiko einer **akuten Exazerbation bei IPF** war in einer Studie von Johansson et al. [149] mit erhöhten kurz- bis mittelfristigen Konzentrationen von NO<sub>2</sub> (Hazard Ratio (HR) 1,41 (95%KI: 1,04 – 1,91)) und O<sub>3</sub> (HR 1,57 (95%KI: 1,09 – 2,24)), jedoch nicht von PM<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub> oder CO, assoziiert. Typischerweise lassen sich in ungefähr 50 % der Fälle bei einer akuten Verschlechterung einer IPF keine offensichtlichen Ursachen finden. Johansson et al. beobachteten, dass in einem Zeitraum von sechs Wochen vor der Exazerbation sowohl eine Erhöhung der durchschnittlichen Luftschadstoffkonzentration als auch die vermehrte Anzahl an Überschreitungen über das Grenzniveau sowie eine Erhöhung der Maximalkonzentration mit einem erhöhten Risiko für eine Exazerbation assoziiert waren. Die Ergebnisse einer französischen Kohortenstudie unterstützen diese Daten [150]. Akute Exazerbationen waren signifikant mit höheren kurzfristigen O<sub>3</sub>-Konzentrationen (HR pro 10 µg/m³ = 1,47 (95%KI: 1,13 – 1,92)) assoziiert, aber ein Zusammenhang mit der NO<sub>2</sub>-, PM<sub>2,5</sub>- und PM<sub>10</sub>-Belastung existierte nicht.

Auch konnte keine Assoziation zwischen einem Krankheitsprogress und einem der Luftschadstoffe während des Studienzeitraums von sieben Jahren hergestellt werden. Jedoch gab es ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko bei im Mittel vermehrter langfristiger Exposition gegenüber PM<sub>2,5</sub> (HR pro 10 µg/m³ = 7,93 (95%KI: 2,93 – 21,33)) und PM<sub>10</sub> (HR pro 10 µg/m³ = 2,01 (95%KI: 1,07 – 3,77)).

Im Hinblick auf eine **(Mit-)Verursachung von ILD durch Luftschadstoffexposition** beobachteten de Jong et al. [151] in einer großen niederländischen Kohorte mit 51.855 Probanden, dass eine Exposition, vor allem gegenüber NO<sub>2</sub> und PM<sub>10</sub>, mit signifikant geringeren FVC-Werten assoziiert waren (NO<sub>2</sub>: -57 ml (95%KI: -70 – -44 ml), PM<sub>10</sub>: -174 ml (95%KI: -248 – -101 ml), während die FEV<sub>1</sub> kaum beeinflusst wurde (NO<sub>2</sub>: -18 ml (95%KI: -30 – -7 ml), PM<sub>10</sub>: -21 ml (95%KI: -83 – 42 ml). Diese Assoziation war ausgeprägt bei Frauen, übergewichtigen Teilnehmern sowie Personen mit vorbestehender obstruktiver Lungenerkrankung und kann als möglicher Hinweis auf beginnende fibrotische Lungenveränderungen gewertet werden. Conti et al. [152] konnten hingegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Inzidenz einer IPF und der Langzeitexposition gegenüber NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> und PM<sub>10</sub> in einer Region in Norditalien nachweisen. Unadjustierte Modellberechnungen zeigten jedoch einen Zusammenhang zwischen erhöhten NO<sub>2</sub>-Konzentrationen während der kalten Jahreszeit und der IPF-Inzidenz. Sack et al. [153] untersuchten die MESA-Kohorte, initial gegründet zur Untersuchung subklinischer kardiovaskulärer Erkrankungen, auf den Zusammenhang zwischen Luftschadstoffexposition und subklinischer ILD. Aufgrund des ursprünglichen Studiendesigns der MESA-Kohorte erhielten die Probanden wiederholt eine kardiale Computertomographie, welche ungefähr 70 % des Lungenvolumens abbildete. Ungefähr die Hälfte der Probanden erhielt beim 10-Jahres-Follow-Up eine vollständige Lungen-Computertomographie. Die Wahrscheinlichkeit einer interstitiellen Abnormalität im Lungen-CT stieg bei einer höheren Langzeitexposition gegenüber NO<sub>x</sub> (OR 1,77 pro 40 ppb (95%KI: 1,06 – 2,95)).

Ursächliche Faktoren für die Entstehung einer ILD bzw. ihrer Exazerbationen sind oftmals unbekannt. Ein Zusammenhang mit Luftschadstoffen erscheint aber mechanistisch durchaus plausibel. Aus Expositionsstudien mit gesunden Menschen ist bekannt, dass eine kurzzeitige Exposition gegenüber Luftschadstoffen in geringen Konzentrationen eine leichte inflammatorische Reaktion im Bronchialsystem hervorruft. Ob eine Langzeitexposition eine Metaplasie bewirkt und in einen fibrotischen Umbau mündet, ist jedoch unklar. Viele der bekannten Luftschadstoffe verursachen oxidativen Stress infolge der Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Patienten mit einer ILD haben eine verminderte antioxidative Kapazität, sodass sie möglicherweise anfälliger gegenüber ROS durch Luftschadstoffe sind. Zusätzlich ist bekannt, dass eine Langzeitexposition gegenüber Luftschadstoffen mit einer Verkürzung der Telomere assoziiert ist. Ebenso existieren Studien, die bestimmte ILD mit einer Telomerverkürzung in Verbindung bringen, ohne dass genetische Ursachen gefunden werden konnten. Möglicherweise sind Luftschadstoffexpositionen für dieses Phänomen verantwortlich. Eine weitere mögliche Erklärung ist die Aktivierung des TGF-β Pathways durch Luftschadstoffe (z. B. Dieselabgase), welcher zu vermehrter Fibrogenese führt [154].

### Lungenkrebs

**Haupttrisikofaktor für die Entstehung von Lungenkrebs ist inhalatives Zigarettenrauchen.**

**Daneben wird jedoch auch für die Exposition gegenüber Luftschadstoffen der Umgebung eine, wenngleich relativ betrachtet geringere, Risikoerhöhung berichtet.** Dies gilt auch nach Adjustierung für Zigarettenrauchen, insbesondere stehen hier Adenokarzinome im Vordergrund. Bereits 1993 beschrieben Dockery et al. [155] im Rahmen der Harvard Six Cities-Studie ein diesbezüglich erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund von Luftverschmutzung. So war das Risiko, an Lungenkrebs zu versterben, in der Stadt mit der höchsten Luftverschmutzung höher als in der Stadt mit der geringsten Luftverschmutzung (RR 1,37 (95%KI: 0,81 – 2,31)). Pope et al. [91] etablierten PM<sub>2,5</sub> als Risikofaktor für die Entstehung von Lungenkrebs mit einem 8 % (95%KI: 1 – 16 %) signifikant erhöhten Risiko, an Lungenkrebs zu versterben, pro 10 µg/m³ PM<sub>2,5</sub> Anstieg. Lepeule et al. [156] erweiterten den Follow-Up Zeitraum im Rahmen der Harvard Six Cities Studie von initial 14 – 16 Jahren (1974 – 1991) auf >30 Jahre (bis 2009). Dort führte ein Anstieg von 10 µg/m³ PM<sub>2,5</sub> sogar zu einer Risikozunahme von 37 % (95%KI: 7 – 75 %) an Lungenkrebs zu versterben. Beelen et al. [157] beobachteten 2008 einen Zusammenhang zwischen der Inzidenz von Lungenkrebs und einer Exposition gegenüber verkehrsbedingten Luftschadstoffen. Ein signifikant erhöhtes Risiko fand sich bei Niemals-Rauchern für die verkehrsbedingte Emission von Ruß (RR 1,47 (95%KI: 1,01 – 2,16) pro Anstieg um 10 µg/m³).





Andere Rauchergruppen (Ex-Raucher, aktive Raucher) sowie Abschätzungen für die gesamte Kohorte wiesen kein signifikant erhöhtes Risiko auf. **Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass traffic-related air pollution (TRAP) das Risiko für das Entstehen von Lungenkrebs erhöht, jedoch gegenüber dem bei gleichzeitig oder stattgehabter Zigarettenrauchexposition deutlich erhöhtem Risiko statistisch nicht mehr auflösbar ist.**

Auch Raaschou-Nielsen et al. [158] untersuchten anhand einer über 50.000 Personen starken dänischen Kohorte die Beziehung zwischen Lungenkrebsinzidenz und der Langzeitbelastung mit TRAP mit Fokus auf NO<sub>x</sub>. Die Menschen, die der höchsten Belastung an NO<sub>x</sub> ausgesetzt waren, hatten auch ein signifikant erhöhtes Risiko, an einem Lungenkrebs zu erkranken. Ebenso war das Risiko für Nicht-raucher signifikant erhöht, die weniger als 50 m von einer vielbefahrenen Straße entfernt wohnten. Im Rahmen der großen ESCAPE-Studie konnten Raaschou-Nielsen et al. [159] bei insgesamt 312.944 Kohortenmitgliedern jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen NO<sub>x</sub> bzw. NO<sub>2</sub> und der Lungenkrebsinzidenz feststellen [159]. Die Metaanalyse ergab allerdings ein signifikant erhöhtes Risiko bei erhöhten PM<sub>10</sub>-Konzentrationen (HR 1,22 pro 10 µg/m<sup>3</sup> (95%KI: 1,03 – 1,45)) sowie eine positive Assoziation mit PM<sub>2,5</sub>, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (HR 1,18 pro 5 µg/m<sup>3</sup> (95%KI: 0,96 – 1,46)). Besonders Adenokarzinome der Lunge zeigten einen Zusammenhang mit erhöhter Feinstaubbelastung (HR 1,55 pro 5 µg/m<sup>3</sup> PM<sub>2,5</sub> (95%KI: 1,05 – 2,29)). Fajersztajn et al. [160] betonten in ihrem Review, dass das relative Risiko, einen Lungenkrebs aufgrund von Luftverschmutzung zu entwickeln, zwar insgesamt gering ist, jedoch das attributale Risiko aufgrund der weltweiten Expositionszahlen von entsprechender gesundheitspolitischer Bedeutung ist.

**Im Juni 2012 bewertete die International Agency for Research on Cancer (IARC) Dieselmotorabgase als karzinogen für den Menschen (Gruppe 1) sowie Benzinmotorabgase als möglicherweise karzinogen für den Menschen (Gruppe 2B) [161].** Grundlage für diese Bewertung waren mehrere Studien, die ein deutlich **erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Bergarbeitern, Bahnarbeitern und Lastkraftwagenfahrern** fanden. Eine Metaanalyse aus 20 Studien unterstützt diese eindeutige Einstufung [162]. So erhöht sich das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, pro 10 µg/m<sup>3</sup> Zunahme an NO<sub>2</sub> um 4 % (95%KI: 1 – 8 %) bzw. an NO<sub>x</sub> um 3 % (95%KI: 1 – 5 %). Aufgrund der eindeutigen Studienergebnisse wertete die IACR im Oktober 2013 zudem Luftverschmutzung und Feinstaubbelastung der Außenluft als karzinogen für den Menschen [163]. Eine im Zusammenhang mit diesem Bewertungsprozess entstandene Metaanalyse ergab ein relatives Risiko von 1,09 (95%KI: 1,04 – 1,14) bzw. 1,08 (95%KI: 1,00 – 1,17) pro 10 µg/m<sup>3</sup> Anstieg von PM<sub>2,5</sub> bzw. PM<sub>10</sub> [164]. Wie bereits beschrieben, scheinen vor allem Adenokarzinome mit erhöhten Feinstaubkonzentrationen assoziiert zu sein.

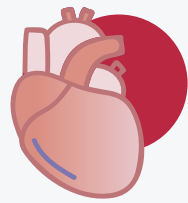


## ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG

**Adverse Effekte von Luftschadstoffen auf die Lungenfunktion in der Allgemeinbevölkerung und bei Patienten mit Lungen-erkrankungen sind gut untersucht und belegt; dies gilt insbesondere für partikuläre Luftschadstoffe. Zwar sind die beobachteten Wirkungen numerisch vergleichsweise gering, ihre Bedeutung ergibt sich jedoch aus der Tatsache, dass praktisch die gesamte Bevölkerung davon betroffen ist.** Als besonders vulnerable Gruppen sind Kinder, ältere Menschen sowie Patienten mit bereits vorliegender respiratorischer Erkrankung zu betrachten. Sowohl bei Asthma als auch bei COPD und begrenzt auch bei IPF existiert Evidenz für eine Steigerung von Exazerbationen aufgrund erhöhter Luftschadstoffexposition, im Falle von IPF insbesondere für O<sub>3</sub>. Für einen kausalen Zusammenhang mit der Krankheitsentstehung selbst hingegen gibt es zwar Hinweise, jedoch, zumindest für die in westlichen Ländern typischerweise beobachteten Luftschadstoffexpositionen, kein homogenes Bild. Des Weiteren ist ein Anstieg von Bronchitiden und Pneumonien aufgrund erhöhter Luftschadstoffexposition gut belegt, sowohl im Kindes- wie im Erwachsenenalter. Auch hier liegt insbesondere für partikuläre Belastungen gute Evidenz vor. In Ländern niedrigen und mittleren Einkommens ist daneben die Verbrennung von Biomasse in Innenräumen ein bedeutsamer Faktor. Luftschadstoffe, vor allem jene aus verkehrsbezogenen Quellen, wirken darüber hinaus lungenkanzerogen, insbesondere im Hinblick auf Adenokarzinome, wenn- gleich mit vergleichsweise geringerem relativen Risiko gegenüber dem Hauptrisikofaktor Zigarettenrauchen.

**Darüber hinaus bestehen jedoch weiterhin substantielle Wissenslücken beim genauen Verständnis der Effekte von Luftschadstoffen auf die respiratorische Gesundheit. Die vorliegende Evidenz ergibt bislang keine eindeutigen Hinweise auf Schwellenwerte von Schadstoffkonzentrationen, unterhalb derer keine respiratorischen Effekte auftreten.** Ebenso ist der Zusammenhang zwischen Expositionsdauer und Krankheitsverursachung noch nicht hinreichend geklärt. Auch im Hinblick auf die Langzeitfolgen einer Exposition im Kindesalter besteht Forschungsbedarf, um die vorliegenden Hinweise auf eine frühe Disposition für insbesondere obstruktive Atemwegserkrankungen im Erwachsenenalter zu substantiieren. Ebenfalls noch unbefriedigend ist die gegenwärtige Datenlage zur Frage genetischer Suszeptibilität im Hinblick auf adverse Effekte von Luftschadstoffen [9], der Bedeutung und Mechanismen epigenetischer wie transgenerationaler Wirkungen von Luftschadstoffexpositionen [165] sowie möglicher protektiver Wirkungen der Ernährung [10].





# Herz-Kreislauf-System

Alexandra Schneider

*Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind weltweit die führende Todesursache für nicht-ansteckende Erkrankungen. Etwa 30 % aller Todesfälle werden darauf zurückgeführt (<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>)).*

*Die in der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) für Deutschland abgeschätzte Lebenszeitprävalenz von koronarer Herzerkrankung, Herzinfarkt oder -insuffizienz sowie Schlaganfall beträgt bei Männern 13,3 % und bei Frauen 10,7 % [166].*

Vor allem individuelle Lebensstilfaktoren wie Rauchen, ungesunde Ernährung oder mangelnde Bewegung gelten als beeinflussbare Risikofaktoren, während die Exposition gegenüber Luftschadstoffen die Gesamtbevölkerung betrifft und vom Einzelnen nur in sehr geringem Maße beeinflusst werden kann [22, 82, 167]. Obwohl die Luftschadstoffe primär über die Atemwege in den Körper gelangen und damit zunächst ein Gesundheitsrisiko für die Lunge nahelegt, stellen sie das größte attributable Risiko für das Herz-Kreislauf-System dar. Zahlreiche epidemiologische Studien weltweit [23, 27] konnten zeigen, dass die Exposition von Außenluftschadstoffen nicht nur lokale Effekte in der Lunge, sondern vor allem auch systemische Effekte im Herz-Kreislauf-System hervorrufen kann. Aus diesem Grund gab die American Heart Association im Jahr 2010 ein Statement mit folgenden Schlussfolgerungen heraus: „A wide array of new studies that range from epidemiology to molecular and toxicological experiments have provided additional persuasive evidence that present-day levels of air pollutants contribute to cardiovascular morbidity and mortality.“ Und: „It is the opinion of the writing group that the overall evidence is consistent with a causal relationship between PM<sub>2.5</sub> exposure and cardiovascular morbidity and mortality. .... Finally, PM<sub>2.5</sub> exposure is deemed a modifiable factor that contributes to cardiovascular morbidity and mortality.“ [22]

## Mortalität und Morbidität

Zu den wichtigsten europäischen Kurzzeitstudien im Hinblick auf Partikel zählt die APHEA2-Studie (Air Pollution and Health: A European Approach 2). Dabei handelt es sich um eine multizentrische Studie, die in 29 europäischen Städten durchgeführt wurde [98]. In dieser Studie konnte ein linearer Zusammenhang zwischen einem Anstieg von PM<sub>10</sub> um 10 µg/m<sup>3</sup> mit einer erhöhten Mortalität aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Anstieg um 0,76 % (95%KI: 0,47 – 1,05 %)) gezeigt werden [97]. Darüber hinaus waren erhöhte Partikelkonzentrationen in der Luft mit vermehrten Krankenhausaufnahmen aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert (Anstieg um 1,3 % (95%KI: 0,7 – 1,8 %) für einen PM<sub>10</sub>-Anstieg um 10 µg/m<sup>3</sup> für Personen älter als 65 Jahre) [168]. Entsprechende große Studien in den USA wie die NMMAPS (National Mortality, Morbidity and Air Pollution Studies) [169, 170] lieferten ähnliche Ergebnisse. In der APHEA2-Studie wurde auch die Auswirkung von Ozon auf die Sterblichkeit in 23 europäischen Städten untersucht [99]. Effekte konnten für die warme Jahreszeit nachgewiesen werden, wobei man für Ozon stärkere Assoziationen mit Atemwegs- als mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen fand. Ein Anstieg des mittleren 1-Stundenwertes von Ozon um 10 µg/m<sup>3</sup> im Sommer führte zu einer Erhöhung der Gesamtmortalität um 0,33 % (95%KI: 0,17 – 0,52 %). Bei den Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren es 0,45 % (95%KI: 0,22 – 0,69 %) [99]. Die praktisch lineare Dosis-Wirkungsbeziehung blieb auch dann statistisch signifikant, wenn für andere Luftschadstoffe adjustiert wurde.

Über die Auswirkungen einer Langzeit-Exposition existiert inzwischen ebenfalls eine Reihe von umweltepidemiologischen Studien. Die mit Abstand größte und umfassendste Kohortenstudie, in der ein Zusammenhang zwischen der Langzeit-Exposition gegenüber Feinstaub und der Sterblichkeit untersucht wurde, ist die „American Cancer Society“ (ACS)-Studie [91, 100]. Diese Studie basiert auf der „ACS Cancer Prevention II“-Studie, die 1982 initiiert wurde und ungefähr 1,2 Millionen amerikanische Teilnehmer aus allen 50 US-Bundesstaaten rekrutiert und ihre Sterbedaten bis 1998 erhoben

hat. In den Analysen von Pope und Kollegen [91] wurden Risikofaktoren und der Todeszeitpunkt sowie die Todesursachen von etwa 550.000 Teilnehmern dieser Kohorte erfasst und mit Luftschadstoffkonzentrationen aus ca. 150 Städten in Verbindung gebracht. Für die Gesamtmortalität und kardio-pulmonale Todesfälle wurden statistisch signifikant erhöhte relative Risiken für PM<sub>2.5</sub> gefunden. So war z. B. ein Anstieg von PM<sub>2.5</sub> um 10 µg/m<sup>3</sup> mit einem erhöhten Risiko für kardiopulmonale Mortalität von 9 % (95%KI: 3 – 16 %) assoziiert. Für die Gesamtmortalität ergab sich eine Risikoerhöhung von 6 % (95%KI: 2 – 11 %). Eine Re-Analyse sowie eine fortgeschriebene Auswertung mit Daten aus weiteren acht Jahren bestätigten im Wesentlichen die ursprünglichen Studienergebnisse [171, 172]. Die amerikanische „Harvard Six Cities“-Studie [155] beobachtete ca. 8.000 Erwachsene über einen Zeitraum von 14 bis 16 Jahren und konnte zeigen, dass die Mortalität in der am stärksten durch PM<sub>2.5</sub> belasteten Stadt (Steubenville, Ohio, mittlere PM<sub>2.5</sub>-Belastung 29,6 µg/m<sup>3</sup>) um 26 % (95%KI: 8 – 47 %) höher war im Vergleich zu der Stadt mit der niedrigsten PM<sub>2.5</sub>-Belastung (Portage, Wisconsin, mittlere PM<sub>2.5</sub>-Belastung 11,0 µg/m<sup>3</sup>). Ein wesentlicher Befund nach Verlängerung der Beobachtungszeit um weitere acht Jahre war, dass eine verbesserte Luftqualität zu einer Reduzierung des Sterblichkeitsrisikos führte (Abnahme um 27 % (95%KI: 5 – 43 %) für eine mittlere Abnahme des PM<sub>2.5</sub> um 10 µg/m<sup>3</sup> im Vergleich der Perioden 1980–1985 und 1990–1998) [167]. Auch die Studie von Pope et al. [82] zeigte, dass eine Verringerung von PM<sub>2.5</sub> um 10 µg/m<sup>3</sup> zwischen 1980 und 2000 in US-amerikanischen Städten zu einer verlängerten Lebenserwartung (Erhebungszeitraum 1980–1990) von im Mittel 0,61 Jahren führte. Dabei war neben anderen Faktoren (z. B. Prävalenz des Rauchens, sozioökonomische Faktoren) die Verbesserung der Luftqualität für 15 % des gesamten Anstiegs der Lebenserwartung verantwortlich. In Europa wurden im Rahmen der niederländischen „Netherlands Cohort Study-AIR“-Studie etwa 120.000 Personen von 1986 bis 2006 beobachtet. Die Langzeitexposition der Teilnehmer wurde durch gemessene regionale und urbane Hintergrundkonzentration charakterisiert sowie durch eine Indikatorvariable, die das Wohnen in der Nähe einer Hauptverkehrsstraße berücksichtigte. Das Wohnen an einer stark befahrenen Straße war mit erhöhter kardiovaskulärer Sterblichkeit assoziiert: relatives Risiko 1,05 (95%KI: 0,99 – 1,12) in Bezug auf die Verkehrsintensität auf der zum Wohnort nächstgelegenen Straße. Ähnliche relative Risiken zeigten sich für Ruß (1,04 (95%KI: 0,95 – 1,13)), PM<sub>2.5</sub> (1,04 (95%KI: 0,90 – 1,21)) und NO<sub>2</sub> (1,07 (95%KI: 0,94 – 1,21)) [173, 174].

Einige aktuellere multizentrische Studien konnten die bestehende Evidenz der Rolle der Luftschadstoffe in Bezug auf die Gesundheit weiter untermauern (z. B. Mortalität: [71, 81, 175-178]; Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen: [179-181]). Insbesondere ist das ESCAPE-Projekt („European Study of Cohorts for Air Pollution Effects“) zu nennen, die erste multizentrische Langzeitstudie dieser Größenordnung in Europa. Um sowohl den Einfluss regulierter Luftschadstoffe wie NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub> und PM<sub>10</sub> als auch die elementare Zusammensetzung der Partikel konsistent über existierende europäische Kohorten hinweg zu untersuchen, wurden in ESCAPE einheitliche Landnutzungsmodelle zur Expositionsabschätzung entwickelt. Da sich deutliche Gesundheitseffekte auch für Luftschadstoffbelastungen unter den derzeitigen europäischen Grenzwerten feststellen ließen, werden diese Zusammenhänge derzeit im ELAPSE-Projekt („Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe“) weiter verfolgt. So ergab sich für die ursprüngliche Analyse der natürlichen Mortalität ohne Schwellenwert für PM<sub>2.5</sub> ein Hazard Ratio von 1,07 (95%KI: 1,02 – 1,13) pro Anstieg des PM<sub>2.5</sub> um 5 µg/m<sup>3</sup>, für Schwellenwerte von 25 µg/m<sup>3</sup>, 20 µg/m<sup>3</sup>, 15 µg/m<sup>3</sup> und 10 µg/m<sup>3</sup> blieb das Hazard Ratio quasi unverändert: 1,06 (95%KI: 1,01 – 1,12), 1,06 (95%KI: 1,01 – 1,12), 1,07 (95%KI: 1,01 – 1,13) und 1,06 (95%KI: 1,00 – 1,13).

Bereits 2010 folgerten Brook et al. [22] im „Scientific Statement from the American Heart Association“, dass die existierende Evidenz für kardiovaskuläre Mortalität, Krankenhauseinweisungen und ischämische Herzerkrankungen bzw. Herzinfarkt relativ stark ist und sich für Herzinsuffizienz moderat darstellt. Seitdem hat sich die Evidenz vor allem für ischämische Herzerkrankungen bzw. Herzinfarkt weiter konsolidiert.







## Biologische Mechanismen

Der Zusammenhang zwischen Luftschadstoffen und kardiovaskulären Effekten kann mit den folgenden Mechanismen erklärt werden, die einzeln oder interaktiv in der Lage sind, das Risiko für Herz-Kreislauf-Krankheiten zu erhöhen [22, 25]:

1. **Partikel können Abwehrprozesse in Form von Entzündungsreaktionen hervorrufen.** Diese Reaktionen, die sich zunächst im Lungengewebe abspielen [182, 183], können über freigesetzte Botenstoffe zur systemischen Entzündung führen, die den gesamten Organismus betrifft und deren Ausmaß z. B. über Interleukin-6- und C-reaktive Proteinkonzentrationen im Serum erfasst werden kann. Als Folge können eine Störung der Endothelfunktion, die Bildung von Thromben oder ein Fortschreiten von atherosklerotischen Läsionen beobachtet werden.
2. **Interaktionen deponierter Schadstoffe mit Reflex-Rezeptoren im Atemtrakt können das vegetative Nervensystem beeinflussen.** Störungen der vegetativen Balance haben indirekte Auswirkungen auf die durch das Nervensystem mitgesteuerte Herzfunktion und können z. B. zu Herzrhythmusstörungen beitragen bzw. führen [184-186].
3. **Partikel oder deren lösliche Bestandteile können auch direkt auf Organe des Herz-Kreislauf-Systems oder auf Blutbestandteile einwirken.** Dies trifft insbesondere auf die ultrafeinen Partikel zu, die die alveolokapilläre Schranke in den Alveolen überwinden und in den Blutstrom gelangen können, wo sie u. a. eine Aktivierung von Leukozyten induzieren können, die Viskosität des Blutes beeinflussen oder zu lokalen Entzündungsreaktionen und Störungen der Endothelfunktion, die maßgeblich an der vaskulären Homöostase beteiligt sind, führen können.

Dabei wird davon ausgegangen, dass direkte Effekte von Partikeln kardiovaskuläre Ereignisse vor allem innerhalb weniger Stunden auslösen können. Daneben gibt es zunehmend Hinweise, dass Partikel die Entstehung und Progression chronischer Prozesse wie der Atherosklerose fördern – ein möglicher Mechanismus für die beobachteten Langzeiteffekte [25].

## Kardiovaskuläre Endpunkte

### Vegetative Balance

Das kardiovaskuläre System unterliegt einem komplexen Zusammenspiel zwischen autonomem Nervensystem (Steuersystem), dem myokardialen Substrat, dem Zustand des Myokards (motorische Funktion, „Pumpeinheit“) und der myokardialen Vulnerabilität (Toleranzbereich) [187]. Die myokardiale Vulnerabilität beinhaltet das Konzept der individuellen Suszeptibilität bezüglich kardialer Ereignisse wie Arrhythmien, transitorischer Ischämie oder des dynamischen Repolarisationsverhaltens [187]. Veränderungen im myokardialen Substrat wie Ischämie oder Hypertrophie sind mit einer erhöhten Morbidität und häufig fatalen kardialen Ereignissen assoziiert und können z. B. nichtinvasiv echokardiographisch oder aus EKG-Veränderungen abgeleitet werden. Über das konstante Zusammenspiel von sympathischer und parasympathischer Aktivität steuert das autonome Nervensystem die Herzfunktion. **Die aus dem EKG abgeleitete Herzratenvariabilität (HRV) spiegelt die autonome Modulation der rhythmischen Aktivität des Sinusknotens wider [188] und wird als Marker für die Beurteilung der vegetativen Balance des Herzens genutzt [188].** Eine reduzierte HRV gilt als Prädiktor eines höheren Risikos für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität [189, 190]. Im Allgemeinen kann jede Art von Stress die sympathische Aktivität steigern, so das myokardiale Substrat verändern und folglich die myokardiale Vulnerabilität erhöhen. Diskutiert wird, dass Veränderungen in der Luftqualität einen ausreichenden Stressfaktor darstellen, um als Trigger diese Kette von Ereignissen auszulösen. Suszeptible Personen wie ältere Menschen, Patienten mit Herzerkrankungen oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sind dafür prädisponiert [187].

Die Übersichtsarbeit von Pieters et al. [191] zeigt, dass in vielen Studien eine Kurzzeitexposition mit Luftschadstoffen mit einer reduzierten HRV assoziiert war, wobei diese Assoziationen besonders bei älteren Menschen, bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen bzw. Diabetes oder bei Personen mit reduzierter anti-oxidativer Abwehr ausgeprägt waren und diese somit als **suszeptible Bevölkerung gelten [22, 192, 193].** Speziell ergab sich für die Frequency-domain Parameter Low Frequency und High Frequency pro Anstieg um  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{PM}_{2.5}$  eine Abnahme um -1,66 % (95%KI: -2,58 – -0,74 %) bzw. um -2,44 % (95%KI: -3,76 – -1,12 %). Für die Time-domain Parameter SDNN (Standard Deviation of the NN Interval) und rMSSD (Root Mean Square of Successive Differences) ergaben sich Abnahmen um -0,12 % (95%KI: -0,22 – -0,03 %) bzw. um -2,18 % (95%KI: -3,33 – -1,03 %).



Die Ergebnisse aus der Übersichtsarbeit legen nahe, dass Luftschadstoffe in der Lage sind, das autonome Nervensystem zu beeinflussen. Dies wird von einem zusammenfassenden Bericht des Health Effects Institutes [194] unterstützt. Er zeigt, dass eine Reduktion der HRV sowohl in epidemiologischen Studien aus Deutschland (Augsburg) in Bezug auf die Exposition gegenüber Luftschadstoffpartikeln ( $\text{PM}_{2.5}$ , Partikel im Akkumulationsmodus (ACP, 100 nm–500 nm), UFP, Ruß) als auch aus den USA (Rochester, New York) beobachtet wurde. Von besonderer Bedeutung und die Evidenz des Zusammenhangs klar stärkend ist die Tatsache, dass diese Beobachtung in zwei experimentellen Studien mit kontrollierter Exposition repliziert werden konnte. Im Speziellen zeigte sich in den Time-domain-Parametern eine Abnahme von SDNN um 1–5 % in Assoziation mit einer erhöhten Exposition gegenüber UFP, ACP und  $\text{PM}_{2.5}$  in den vorangegangenen sechs Stunden und auch rMSSD nahm in Assoziation mit erhöhtem  $\text{PM}_{2.5}$  der vorhergehenden sechs Stunden um 2–7 % ab.

### Arrhythmien

Neben der HRV wurden weitere Parameter des EKGs in Bezug auf ihre Assoziation mit Luftschadstoffexposition in einem Zeitfenster von wenigen Stunden bis hin zu mehreren Tagen untersucht. Dazu zählen z. B. das korrigierte QT-Intervall, die T-Wellen Amplitude oder die T-Wellen Komplexität [195, 196], aber auch ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien [186, 197-202]. **Die Ergebnisse dieser Studien sind allerdings nicht konsistent und lassen keine klare Schlussfolgerung zu.** Weiterhin untersuchten Studien den Einfluss der Luftschadstoffe auf die Aktivierung von implantierten Kardioverter-Defibrillatoren, einem Defibrillator-System, das extreme Arrhythmien wie Bradyarrhythmien, ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflattern erkennt und als Schrittmacher bzw. Defibrillator fungiert und so Rhythmusstörungen in einen regulären Herzrhythmus überführt. Die Ergebnisse dieser Studien sind bisher kontrovers, wie der Arbeit von Anderson et al. [197] zu entnehmen ist.

Insgesamt gesehen muss, wie auch von Brook et al. [22] geschlossen, die Evidenz in Bezug auf die luftschadstoffassoziierte Arrhythmogenese noch als unklar angesehen werden. Allerdings wurden in Bezug auf einen Herzstillstand (außerhalb eines Krankenhauses) in den letzten Jahren wiederholt Assoziationen mit partikulären Luftschadstoffen (UFP,  $\text{PM}_{2.5}$ ,  $\text{PM}_{10}$ , grobe Partikel ( $\text{PM}_{10}$ - $\text{PM}_{2.5}$ )) und Ozon berichtet [203, 204]. Hier reichen die Risikoanstiege in Bezug auf  $\text{PM}_{2.5}$  (Expositionsanstieg um einen Interquartilsabstand am gleichen Tag bis zu vier Tagen vorher) von 2,4–7 % und in Bezug auf Ozon von 4 % (für einen Expositionsanstieg um 20 ppb in den zwei Stunden vor dem Event) bis zu 18 % (für einen Expositionsanstieg um einen Interquartilsabstand innerhalb von zwei Tagen vor dem Event).

### Vaskuläre Regulation und Atherosklerose

Eine steigende Zahl von Studien konnte bisher eine positive Assoziation zeigen zwischen (Langzeit-)Exposition gegenüber Luftschadstoffen (meist  $\text{PM}_{2.5}$ ) und der subklinischen Atherosklerose unter Verwendung diverser Biomarker wie Intima-Media-Dicke der Arteriae carotis, Grad der koronaren oder aortalen Verkalkung sowie anhand funktioneller Größen, wie Knöchel-Arm-Index, vaskuläre Reaktivität, fibrinolytische Kapazität und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Aktivität, Thrombozytenadhäsion, Ex-vivo-Thrombogenität und ST-T-Segment-Senkung im EKG (vergleiche auch [205]). Die meisten Studien sind Querschnittsstudien und sollten deshalb mit Vorsicht in Bezug auf die kausale Wirkungskette interpretiert werden. Dennoch dienen die Ergebnisse dieser Studien zur weiteren Verfestigung der biologisch plausiblen Mechanismen, die man zurzeit zur Erklärung des Zusammenhangs zwischen Luftqualität und vaskulärer Regulation sowie Atherosklerose diskutiert.

### Vaskuläre Regulation

**Sowohl in epidemiologischen Studien als auch in kontrollierten Expositionsstudien an Menschen und Tieren zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Luftschadstoffbelastung und verminderter mikrovaskulärer und vaskulärer Funktion der Gefäße [206-208].** So war z. B. die Langzeit- $\text{PM}_{2.5}$ -Exposition bei [207] mit funktionellen Parametern der Endothelfunktion, d. h. mit einer um -0,16 % (95%KI: -0,27 – -0,05 %) verminderten flussvermittelten Vasodilatation und einer um -0,72 cm/s (95%KI: -1,38 – -0,06 cm/s) verminderten hyperämischen Flussgeschwindigkeit pro Anstieg um  $1,99 \mu\text{g}/\text{m}^3$  im räumlich aufgelösten  $\text{PM}_{2.5}$  assoziiert. Auch die Nähe des Wohnorts zu einer Hauptstraße (Vergleich <50 m vs.  $\geq 400$  m) war mit einer verminderten flussvermittelten Vasodilatation um -0,32 % (95%KI: 0,58 – -0,06 %) verknüpft. Ähnliche Effekte ergaben sich mit -0,3 % (95%KI: -0,6 – -0,03 %) pro Anstieg des Langzeit- $\text{PM}_{2.5}$  um  $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  bei [206]. Chronische endotheliale Dysfunktion wird einheitlich als Verlust der normalen Endothel-abhängigen Vasodilatation charakterisiert [209], spielt eine wesent-



liche Rolle beim atherosklerotischen Prozess [210-212] und ist ein wichtiger prädiktiver Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen und fatale Ereignisse [213]. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die PM<sub>2,5</sub>-Exposition der Vortage die als flussvermittelte Vasodilatation gemessene Endothelfunktion nachweislich beeinträchtigt [206, 214-217] – vermutlich über die Mediation von oxidativem Stress im Gewebe, von Entzündungsprozessen und einer reduzierten endothelialen NO-Freisetzung im Gefäßbett, während vasokonstriktiv wirkende Stoffe wie Endothelin vermehrt freigesetzt werden [208]. Schneider et al. [214] berichteten pro Anstieg des PM<sub>2,5</sub> um 10 µg/m<sup>3</sup> (Exposition am Tag der Messung) von einer Abnahme der flussvermittelten Vasodilatation um -17,3 % (95%KI: -34,6 – 0,0 %), wohingegen O'Neill et al. [215] etwas niedrigere und nicht statistisch signifikante Effekte für einen Anstieg des PM<sub>2,5</sub> und der Partikelanzahlkonzentration im 6-Tage-Mittel zeigten. Die stärksten Effekte waren hier für Sulfat- und Rußexposition zu erkennen. Entsprechend berichten auch Studien zu Passivrauch einheitlich eine Reduktion der Endothelfunktion nach Exposition gegenüber Tabakrauch [218-220]. **Unter diesem Gesichtspunkt erscheint es plausibel, dass der langfristige Einfluss von Luftschadstoffen über Monate und Jahre hinweg zu einer chronischen Verschlechterung der Endothelfunktion führen kann. Inwieweit die beobachteten kurzfristigen Änderungen der Endothelfunktion als Reaktion auf erhöhte Luftschadstoffe klinisch relevant sind, ist noch Gegenstand der Forschung.** Allerdings bieten diese Mechanismen eine mögliche Erklärung für die bei Patienten mit Insulinresistenz, z. B. Typ-2-Diabetikern, beobachtete erhöhte Suszeptibilität gegenüber Luftschadstoffen, da diese Patienten generell eine geringere Verfügbarkeit von NO in den Gefäßen aufweisen und so der Luftschadstoffeffekt, die Insulinresistenz und die fortschreitende endotheliale Dysfunktion synergistisch wirken.

#### Blutdruck, Hypertonie

Hypertonie ist die weltweit größte singuläre Ursache für Mortalität aufgrund chronischer Krankheit. Jeder systolische/diastolische Blutdruckanstieg um 20/10 mmHg verdoppelt das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen – sogar im normotensiven Bereich [221]. Somit ist erhöhter Blutdruck der Hauptvorläufer für fatale kardiovaskuläre Ereignisse, erhöhter Blutdruck ist dabei für fast die Hälfte aller Herzinfarkte und Schlaganfälle verantwortlich und wird im Global Burden of Disease Assessment als weltweiter Risikofaktor an erster Stelle gelistet [222, 223]. **Eine zunehmende Anzahl von epidemiologischen und experimentellen Studien weist darauf hin, dass Luftschadstoffe akut zum Anstieg des Blutdrucks beitragen können [224-226]. Trotz allem sind die Ergebnisse dieser Studien nicht unbedingt konsistent.** Signifikant positive Assoziationen wurden z. B. für PM<sub>2,5</sub>, organischen Kohlenstoff und SO<sub>2</sub> im systolischen und/oder diastolischen Blutdruck sowie dem mittleren arteriellen Blutdruck um 2–8 mmHg pro Interquartilsanstieg des 5-Tage-Mittels des jeweiligen Luftschadstoffs von [224, 227-232] gezeigt, wohingegen andere Studien [233-235] für diese Luftschadstoffe keine signifikante Assoziation finden konnten und [236, 237] sogar eine negative Assoziation für PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> und UFP aus ihren Daten schlossen. Brook [238] führt die sehr unterschiedlichen Studienergebnisse auf verschiedene Faktoren zurück: auf den Einschluss von unterschiedlich suszeptiblen Studienpopulationen, eine mögliche Missklassifikation bei der Expositionsbestimmung, die unterschiedliche chemische Zusammensetzung von Luftschadstoffen sowie auf vorhandene Störgrößen, für die in den statistischen Analysen nicht ausreichend adjustiert wurde, und letztlich auf nicht optimale Blutdruckbestimmungen.

Im Großen und Ganzen deuten die Studien darauf hin, **dass es eher langanhaltende bzw. kumulative Luftschadstoffexpositionen sind, die zu stärkeren Blutdruckeffekten führen**, also z. B. Mittelwerte über fünf bis sieben Tage. So zeigte eine Metaanalyse von [226] für PM<sub>2,5</sub> einen systolischen bzw. diastolischen Blutdruckanstieg von 1–2 mmHg pro 10 µg/m<sup>3</sup> über eine 5-Tageperiode, wohingegen längere Expositionen in der Größenordnung von 30 Tagen bis zu einem Jahr bei Effektgrößen von 5–10 mmHg lagen. Eine steigende Zahl von Studien findet zudem eine Assoziation zwischen Wohnorten, die durch höhere PM<sub>2,5</sub>-Level belastet sind, und der Entwicklung einer Hypertonie per se [225, 226, 239-241]. Jedoch, ähnlich wie bei den akuten Effekten, zeigen auch die Langzeitstudien zum Teil sich widersprechende Ergebnisse: Einige Studien zeigen positive Assoziationen mit PM<sub>2,5</sub>, NO<sub>2</sub> oder Ruß, während andere negative oder gar keine Assoziationen zeigen [242-245]. In einer Sensitivitätsanalyse fanden Pitchika et al. [246], dass die gefundenen Luftschadstoffeffekte in Bezug auf den Blutdruck fast doppelt so groß waren, wenn nur Studienteilnehmer berücksichtigt wurden, die mehr als zehn Jahre an der gleichen Wohnadresse lebten, was die Bedeutung der Langzeitexposition für luftschadstoffassoziierte Effekte unterstreicht.



Chronisch erhöhter Blutdruck durch die Exposition gegenüber Luftschadstoffen erhöht das Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Bei den eher transienten, kurzfristigen Blutdruckanstiegen ist dagegen bisher ungeklärt, inwieweit sie zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko beitragen. Die akuten Anstiege sind in der Regel gering und stellen für gesunde Menschen wahrscheinlich eher kein Risiko dar. Brook et al. [224] weisen aber darauf hin, **dass ein akuter Anstieg des Blutdrucks ein plausibler Vorläufer von ischämischen Ereignissen in suszeptiblen Patienten sein kann**, da er, z. B. bei Instabilität von vorhandenen Plaques, ein kardiovaskuläres Ereignis triggern kann. So lassen sich laut Brook et al. [224] **die beobachteten Assoziationen von PM<sub>2,5</sub> mit Schlaganfällen sowie einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz zumindest teilweise auf Blutdruckanstiege zurückführen. Dies unterstreicht, dass sich aufgrund von Luftschadstoffen nicht nur ein einzelner biologischer Endpunkt oder pathophysiologischer Biomarker verändert, der am Ende ein kardiovaskuläres Ereignis auslöst.** Eher ist zu erwarten, dass eine ganze Reihe biologischer Effekte synergistisch wirken (vgl. z. B. Schneider et al. [247]), die die vaskuläre Homöostase beeinträchtigen, zu endothelialer Dysfunktion und ultimativ dann zur Progression von Atherosklerose bzw. einem klinischen Endpunkt führen. Die Details dieser „Kettenreaktionen“ bedürfen aber noch weiterer Forschung.

Eine wesentliche Fragestellung, inwieweit **interaktive Effekte zwischen Lärm und Luftschadstoffbelastung** zu Hypertonie bzw. Blutdruckveränderungen beitragen können, ist derzeit noch Gegenstand der Forschung. Es existieren noch zu wenige Studien, die beide Expositionen gleichzeitig berücksichtigen konnten [246, 248-251]. Beide Expositionen scheinen voneinander unabhängig Effekte auf diese Gesundheitsendpunkte auszuüben. Ob sich diese Effekte im Zusammenspiel gegebenenfalls noch verstärken können, muss noch genauer untersucht werden.

#### Knöchel-Arm-Index

Der Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial Index, ABI) ist der Quotient aus dem systolischen Blutdruck im Bereich des Fußknöchels und dem der Oberarmarterie. Sowohl niedrige als auch hohe Index-Werte werden mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht [252-255]. Ein erniedrigter Index dient als Indikator für systemische Atherosklerose und wird zur Charakterisierung des Schweregrads der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit verwendet. Ein erhöhter Index wird als Indikator für eine erhöhte arterielle Steifigkeit aufgrund einer Mediasklerose angesehen, die die Reagibilität der Gefäße auf (Umwelt-)Einflüsse einschränkt. Die Versteifung der Arterien (unter anderem gemessen als Pulswellengeschwindigkeit, Augmentationsindex, Augmentationsdruck, Time to wave reflection, Large/Small artery elasticity index, Systemic vascular resistance) wurde schon in mehreren Studien in Assoziation mit Luftschadstoffexposition (z. B. Dieselabgase oder PM<sub>2,5</sub>) gebracht [214, 256, 257]. Hoffmann et al. [258] fanden einen Zusammenhang zwischen der verkehrsnahen Wohnadresse (Abstand <200 m zur nächsten großen Straße) und einem reduzierten ABI um 0,002 bis 0,024. In der Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA-Studie) [259] und der Jackson Heart Study [260] war dieser Zusammenhang jedoch nicht signifikant. In Bezug auf erhöhte Knöchel-Arm-Index-Werte (ABI >1,3) und Langzeitexposition gegenüber Luftschadstoffen konnten Rivera et al. [261] eine angestiegene Prävalenz von 60 % bis 98 % von erhöhtem Knöchel-Arm-Index in Assoziation mit NO<sub>2</sub> (für einen Anstieg um 25 µg/m<sup>3</sup>) und weiteren Verkehrsparametern, wie Verkehrsdichte (traffic load) in einer 100-Meter-Zone (für einen Anstieg um 7.200.000 Fahrzeug-m/Tag) und Verkehrsintensität in der nächstgelegenen Straße (für einen Anstieg um 15.000 Fahrzeuge pro Tag), zeigen. In der Studie von Zhang et al. 2018 ergab sich eine Erhöhung der Prävalenz von niedrigem ABI (ABI <0,9) von 59 % bis 82 % für einen Anstieg um 7,6 µg/m<sup>3</sup> im PM<sub>10</sub> und 2,8 µg/m<sup>3</sup> im PM<sub>2,5</sub> und eine ansteigende Prävalenz von hohem ABI (ABI >1,4) um 44 % bis 92 % in Assoziation mit einem Anstieg von der 5. zur 95. Perzentile von NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>, Ruß und groben Partikeln. **Die Effekte der Luftschadstoffe auf abnormalen ABI waren ausgeprägter bei körperlich inaktiven, hypertensiven und nicht-diabetischen Studienteilnehmern.**

#### Vaskuläre Veränderungen: Intima-Media-Dicke der Arteriae Carotis, Koronaratherosklerose, Stenose der A. carotis interna

Die Intima-Media-Dicke der A. carotis (CIMT), die mittels Ultraschall nichtinvasiv beurteilt werden kann, ist ein klinisch etablierter Marker der Atherogenese. Allerdings wird die klinische Bedeutung zwischen Progression der CIMT und inzidenten kardiovaskulären Ereignissen in der Gesamtbevölkerung noch kritisch diskutiert [262]. Seit sie 2005 das erste Mal von Künzli et al. [263] auf ihre Assoziation





mit Luftschadstoffen hin untersucht wurde, sind mehrere Querschnittsstudien zu Langzeiteffekten von Luftschadstoffen (z. B. Jahresmittelwerte an der Wohnadresse) publiziert worden. Perez et al. [264] kombinierten im Rahmen der ESCAPE-Studie („European Study of Cohorts for Air Pollution Effects“) die Daten von vier europäischen Kohortenstudien und die Ergebnisse von drei bereits publizierten Studien (davon zwei amerikanische Studien und eine Studie aus den Niederlanden) und fanden einen positiven, aber nicht statistisch signifikanten Zusammenhang in Bezug auf  $PM_{2,5}$ , wohingegen die Metaanalyse von Provost et al. [265] sowohl für die eingeschlossenen Querschnittsstudien als auch die Längsschnittstudien einen signifikanten Zusammenhang zwischen CIMT und  $PM_{2,5}$  zeigen konnte. Pro  $PM_{2,5}$ -Anstieg um  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ergab sich eine um  $1,04 \mu\text{m}$  (95%KI:  $0,01 - 2,07 \mu\text{m}$ ) erhöhte CIMT-Progression pro Jahr. Allerdings beruhte z. B. die Metaanalyse der Progression der CIMT nur auf drei Studien, aus Vancouver, Kanada, sechs US-Gemeinden (MESA-Studie) und aus Los Angeles, Kalifornien. Einen unterstützenden Beitrag zur biologischen Plausibilität des Zusammenhangs von Luftschadstoffen und CIMT lieferten Adar und Kollegen [266], indem sie zeigen konnten, dass pro Reduktion der  $PM_{2,5}$ -Belastung um  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  im Verlauf der Follow-up-Periode eine Abnahme der Progressionsrate der CIMT um  $2,8 \mu\text{m}$  (95%KI:  $1,6 - 3,9 \mu\text{m}$ ) pro Jahr einherging. Die Messung der CIMT ist inhärent von Problemen der Ungenauigkeit betroffen, was insbesondere eine Analyse der Progression erschwert. Weniger fehleranfällig ist die Messung der koronaren oder aortalen Verkalkung. Hier konnte in der Heinz-Nixdorf-Studie im Ruhrgebiet gezeigt werden, dass Feinstaub und das Wohnen nahe an einer großen Straße mit einer vermehrten Verkalkung assoziiert ist, unabhängig von der Lärmexposition [267, 268]. Überzeugende Evidenz für eine Beeinflussung der Progression der Atherosklerose bietet die Studie von Kaufman et al. [269], die in der Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA-Studie) zeigen konnte, dass erhöhte  $PM_{2,5}$ -Konzentrationen und erhöhte Konzentrationen anderer verkehrsbezogener Luftschadstoffe, wie Ruß,  $\text{NO}_2$  und  $\text{NO}_x$ , mit der Progression der Koronaratherosklerose assoziiert sind (z. B. für einen Anstieg des  $PM_{2,5}$  um  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  bzw. einen Anstieg des  $\text{NO}_x$  um 40 ppb schritt die Koronarverkalkung um 4-5 Agatston-Einheiten pro Jahr fort). Die Studie von Newman et al. [270] konnte zeigen, dass die Langzeitbelastung durch  $PM_{2,5}$  pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  Anstieg mit einem beinahe doppelt so hohen Risiko für eine Carotis-Stenose assoziiert ist, einem essentiellen Risikofaktor für zerebrovaskuläre Ereignisse. **Insgesamt gesehen unterstützen diese Studien die biologische Plausibilität des Zusammenhangs zwischen Luftschadstoffen und morphologischen Veränderungen im Gefäßbett.**

## Herzinsuffizienz

Potentielle Faktoren, die zu fatalen Ereignissen bei Patienten mit Herzinsuffizienz beitragen können, wie z. B. Vasokonstriktion, Blutdruckanstieg oder Arrhythmien, wurden in den vorigen Abschnitten in Bezug auf ihre Assoziation zur Luftschadstoffbelastung hin dargestellt [271]. Die aufgezeigten Zusammenhänge machen eine Verbindung zwischen akuter Luftschadstoffexposition und Genese, Progression oder Dekompensation der Herzinsuffizienz plausibel. In der Übersichtsarbeit von Sacks et al. [85] wird bei Patienten mit Herzinsuffizienz ein erhöhtes Risiko sowohl für Krankenhauseinweisungen aufgrund ischämischer Ereignisse (knapp 10 % pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  Anstieg im  $PM_{2,5}$ ) als auch für die Mortalität (1,7-fach erhöhtes Risiko pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  Anstieg im  $PM_{10}$ ) im Vergleich zu Patienten ohne Herzinsuffizienz bei erhöhter Belastung durch partikuläre Luftschadstoffe berichtet. Zudem konnte eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse [272] ein erhöhtes Risiko für Krankenhauseinweisungen und Sterblichkeit (alle Ereignisse zusammengefasst) aufgrund von Herzinsuffizienz (1,6–3,6 %) in Assoziation mit erhöhten Tagesmittelwerten von partikel- und gasförmigen Luftschadstoffen ( $PM_{10}$  und  $PM_{2,5}$  pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , CO pro 1 ppm,  $\text{SO}_2$  pro 10 ppb,  $\text{NO}_2$  pro 10 ppb) zeigen. Die Autoren diskutieren, **dass die akuten Herzinsuffizienz-Vorfälle über angestiegene Anforderungen an den Herzmuskel durch z. B. eine höhere Herzfrequenz, einen höheren Blut- bzw. Füllungsdruck oder durch eine weitere Verminderung der Herzmuskelkapazität entstehen.** Für eine Langzeitexposition gegenüber Luftschadstoffen zeigte sich ein Anstieg des Risikos für inzidente Herzinsuffizienz [273] (Hazard Ratio von 1,06 (95%KI: 1,01 – 1,11) pro Anstieg im  $PM_{10}$  um  $3,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$  und im  $\text{NO}_2$  pro  $10,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) als auch für Herzinsuffizienz-Mortalität [273, 274] (relatives Risiko von 1,11 (95% - KI: 1,05 – 1,17) pro Anstieg im  $PM_{10}$  um  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Nur wenige Studien haben die Assoziation von kardiovaskulären Biomarkern und ihre Assoziation zur akuten Luftschadstoffexposition bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht. Wellenius et al. [275] fanden keine Assoziation von Luftschadstoffen mit B-Typ Natriuretischem Peptid in Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz und gestörter systolischer Funktion. Barclay et al. [276] konnten bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Schadstoffbelastung und Blutmarkern der endothelialen Aktivierung, wie von-Willebrand-

Faktor oder E-Selektin sowie Entzündungs- und Koagulationsmarkern, wie C-reaktives Protein, Interleukin-6, Fibrinogen, Faktor VII oder D-Dimer, feststellen. **Trotz dieser negativen Ergebnisse zu möglichen Biomarkern kann die Evidenz eines negativen Einflusses von Luftschadstoffen bei Patienten mit Herzinsuffizienz als gegeben angesehen werden.**

## Myokardinfarkt

Eine systematische Literaturübersicht aus dem Jahr 2012 zeigt, dass akut erhöhte Partikelkonzentrationen auch mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Herzinfarkten einhergehen [277]. So konnte in der Metaanalyse ein Anstieg des Herzinfarkt-Risikos um 0,6 % (95%KI:  $0,2 - 0,9$  %) für einen Anstieg von  $PM_{10}$  um  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ermittelt werden. Für einen Anstieg um  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $PM_{2,5}$  ergab sich sogar ein Anstieg des Herzinfarkt-Risikos um 2,5 % (95%KI:  $1,5 - 3,6$  %). Weiterhin konnte auch für  $\text{NO}_2$  ein signifikanter Effekt in der Metaanalyse gezeigt werden mit 1,1 % (95%KI:  $0,6 - 1,6$  %) für einen Anstieg um  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Ebenso zeigten sich signifikante Effekte in der Metaanalyse für CO und  $\text{SO}_2$  in der gleichen Größenordnung wie für  $\text{NO}_2$ , jedoch nicht für Ozon. Insofern hat sich das Spektrum der schädlichen Luftschadstoffe gegenüber der vor drei Jahren publizierten Übersichtsarbeit von Bhaskaran et al. [278], die nur für die Exposition gegenüber  $PM_{2,5}$  eine ausreichende Evidenz fanden, deutlich erweitert.

Speziell die Rolle der Verkehrsbelastung wurde in verschiedenen Studien adressiert. Bei einer Untersuchung an Personen, die einen Herzinfarkt überlebt hatten, konnte beobachtet werden, dass der Aufenthalt im Straßenverkehr wenige Stunden vor einem Herzinfarkt ein auslösender Faktor zu sein scheint [191, 279, 280]. Die Ergebnisse der Studie zeigten ein 2,7-fach erhöhtes Risiko (95%KI:  $2,1 - 3,6$ ) für die Auslösung von Herzinfarkten eine Stunde nach der Nutzung von Verkehrsmitteln (z. B. Auto, Fahrrad, öffentliche Verkehrsmittel). Weitere Studien, die speziell Luftschadstoffe aus dem Verkehr als Trigger für einen Herzinfarkt adressiert haben, wie z. B. UFP, [280-286] zeigten überwiegend adverse Effekte in der gleichen Größenordnung. Studien zu anderen klinisch relevanten Endpunkten, wie Krankenhauseinweisungen aufgrund von koronarer Herzerkrankung [287], akutem Koronarsyndrom [288] oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen [289] beobachteten keine UFP-assoziierten Effekte.

In einer Register-basierten Studie aus England und Wales mit knapp 80.000 fatalen Herzinfarkten [290] konnte sogenanntes „Mortality Displacement“ (zeitliche Mortalitätsverschiebung) beobachtet werden. Nach einem schnellen Risikoanstieg für die Mortalität um 1,2 % (95%KI:  $0,3 - 2,1$  %) pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $PM_{10}$  innerhalb von sechs Stunden nach der Exposition wurde anschließend eine reduzierte Anzahl von Herzinfarkten beobachtet, was nahelegt, dass vor allem prämorbid Patienten von der Schadstoffbelastung betroffen sind. In anderen Studien hingegen konnte zwar ebenfalls ein kurzfristiger Effekt beobachtet werden (am gleichen Tag oder einen Tag nach der Exposition), allerdings ohne kompensierendes „Mortality Displacement“ [24, 281, 291, 292].

In Bezug auf den Einfluss von individuellen Charakteristika wie Alter, Geschlecht, aber auch chronische Morbiditäten (z. B. Diabetes, Hypertonie) oder Medikation lässt sich aus den publizierten Studien bisher kein stimmiges Bild ableiten [24, 281, 290, 292, 293]. Werden die Infarkte nach Kausalität differenziert, so sahen Gardener et al. [284] in ihrer Studie hingegen  $PM_{2,5}$ -Effekte für ST-Hebungs-Myokardinfarkte (STEMI), aber nicht für Infarkte ohne ST-Hebung (NSTEMI), was möglicherweise auf differenzierte Mechanismen von Luftschadstoffen als Herzinfarkt-Trigger hinweist. Erstere, STEMI, werden vor allem auf eine Plaque-Ruptur und einen kompletten Verschluss einer Koronararterie zurückgeführt, NSTEMI auf ischämische Insulte bedingt durch eine Koronarstenose.

In Bezug auf Langzeiteffekte von Luftschadstoffen und die Inzidenz von Herzinfarkten hat die Evidenz in den letzten Jahren zugenommen – z. B. hatten von den 26 eingeschlossenen Studien in der Übersichtsarbeit von Bhaskaran et al. [278] aus dem Jahr 2009 sieben Studien (u. a. Tonne et al. [294]; Miller et al. [181]) die Einflüsse von Langzeiteffekten adressiert mit überwiegend positiven, wenngleich nicht immer statistisch signifikanten Ergebnissen. Die bisher größte und aktuellste Studie in Europa zu kardiovaskulären Ereignissen ist die **ESCAPE-Studie mit mehr als 100.000 Probanden** [179]. **Sie zeigt eine Risikoerhöhung von 12 % (95%-KI:  $1,01 - 1,25$ ) pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  Anstieg in  $PM_{10}$ , wobei keine Anzeichen für Heterogenität zwischen den Studien bestanden. Besonders wichtig ist der Befund, dass sich diese Assoziation auch zeigte, wenn nur Probanden betrachtet wurden, deren Langzeitkonzentration von Luftschadstoffen unterhalb der derzeit gültigen europäischen Grenzwerte lag.**







Insgesamt ist hier die Evidenz noch begrenzt, was nicht nur auf die geringe Anzahl von Studien, sondern auch auf die niedrigen Fallzahlen in prospektiven Studien zurückzuführen ist. Die Evidenz für akute Schadstoffbelastungen, insbesondere durch Partikel, kann jedoch als gegeben angesehen werden. Auch wenn der Einfluss von Umweltfaktoren im Vergleich zu den klassischen Risikofaktoren wie Übergewicht, Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder erhöhte Cholesterinwerte sowie Effekte des Lebensstils wie Stress, Rauchen, Bewegungsmangel und ungesunde Ernährung auf das individuelle Myokardinfarktrisiko klein ist, so ist ihre Auswirkung auf die gesamte Bevölkerung bezogen beträchtlich, da jeder ihnen täglich ausgesetzt ist [295].

## Schlaganfall

**Schlaganfallerkrankungen sind eine der häufigsten Todesursachen und Ursachen für dauerhafte Pflegebedürftigkeit weltweit und in Deutschland** [296] mit den höchsten Gesundheitskosten aus kardiovaskulären Erkrankungen und Schlaganfällen [297]. Bekannte Risikofaktoren für Schlaganfall sind Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Herzrhythmusstörungen, erhöhtes Cholesterin, Rauchen sowie Alkoholkonsum [296, 297]. Studien, die einen spezifischen Zusammenhang zwischen Luftverunreinigungen und einem erhöhten Schlaganfallrisiko belegen, liegen erst aus jüngerer Zeit vor [298, 299]. Auf der Grundlage der mit den kardiovaskulären Effekten assoziierten pathophysiologischen Mechanismen kann davon ausgegangen werden, dass kurzfristige Anstiege der Luftschadstoffkonzentration eine erhöhte Morbidität und Mortalität ischämischer und/oder hämorrhagischer Schlaganfälle verursachen sollten [299], auch wenn die konkreten Effekte von Luftschadstoffen auf die zerebrovaskuläre Funktion und die Hämodynamik bisher noch unklar sind. Die Metaanalyse von Shah et al. [300] in Bezug auf schlaganfallbedingte Krankenhauseinweisungen und Mortalität (alle Ereignisse zusammen genommen) **weist auf eine enge zeitliche Korrelation von Luftschadstoffexposition und Schlaganfall hin und beobachtet für verschiedene Luftschadstoffe vergleichbare Risiken:** Für einen Anstieg von CO um 1 ppm ergab sich ein relatives Risiko von 1,015 (95%KI: 1,004 – 1,026), für einen SO<sub>2</sub>-Anstieg um 10 ppb 1,019 (95%KI: 1,011 – 1,027), für ein Ansteigen von NO<sub>2</sub> um 10 ppb 1,014 (95%KI: 1,009 – 1,019) und für den Anstieg von PM<sub>2,5</sub> um 10 µg/m<sup>3</sup> 1,011 (95%KI: 1,011 – 1,012). Die Risiken für PM<sub>10</sub> und Ozon waren geringer, für einen Anstieg von PM<sub>10</sub> um 10 µg/m<sup>3</sup> ergab sich ein relatives Risiko von 1,003 (95%KI: 1,002 – 1,004) und für einen Ozonanstieg um 10 ppb ergab sich ein Risiko von 1,001 (95%KI: 1,000 – 1,002). Die stärksten Effekte wurden mit der Exposition am Tag des Schlaganfalls gefunden, wobei PM<sub>2,5</sub> auch länger anhaltende Effekte aufwies. **Allerdings sind die bisherigen Befunde zum Zusammenhang kurzfristiger Luftschadstoffbelastungen und akuter zerebrovaskulärer Ereignisse inkonsistent** [298, 299, 301-303] **und können die Ergebnisse von Shah et al. [300] nicht alle bestätigen. Langzeiteffekte von Luftschadstoffen auf die Inzidenz von Schlaganfällen wurden von Stafoggia et al. [304] an 99.446 Studienteilnehmern aus elf europäischen Kohorten (ESCAPE-Studie: „European Study of Cohorts for Air Pollution Effects“) untersucht, von denen 3.086 Teilnehmer einen inzidenten Schlaganfall entwickelten. Die Autoren zeigen ein um 19 % (95%KI: 0,88 – 1,62 %) erhöhtes Risiko für ein inzidenten zerebrovaskuläres Event für einen Anstieg von PM<sub>2,5</sub> um 5-µg/m<sup>3</sup> im Jahresmittelwert. Ein ähnlicher Effekt wurde für PM<sub>10</sub> gefunden. Signifikant waren die Assoziationen für Teilnehmer, die älter als 60 Jahre waren, für Nichtraucher und für Wohnorte mit Jahresmittelwerten von PM<sub>2,5</sub> kleiner als 25 µg/m<sup>3</sup>. Die Autoren schlussfolgerten, dass gesundheitliche Beeinträchtigungen, hier in Form von inzidentem Schlaganfall, also bereits unter den derzeit herrschenden Grenzwerten auftreten können.**

**Insgesamt gesehen unterstreichen die Studien den akuten und langfristigen Einfluss von Luftschadstoffen auf Schlaganfall-bedingte Krankenhauseinweisungen und Mortalität, wie auch gerade von Lee et al. [305] publiziert. Allerdings sind derzeit noch wichtige Fragen offen: Es gibt kaum Erkenntnisse, wie sich bisher nicht-regulierte Luftschadstoffe wie UFP oder Ruß auf das Auftreten von Schlaganfall auswirken.** Bedingt durch die geringe Größe dieser Partikel (Durchmesser <0,1 µm) ist eine direkte Translokation ins Gehirn möglich [22]. Ebenso ist kaum untersucht, inwieweit die Konzentration von Feinstäuben und anderen Luftschadstoffen einen potentiellen Störfaktor oder Effektmodifikator für den Zusammenhang zwischen Lufttemperatur bzw. anderen meteorologischen Parametern und Schlaganfallerkrankungen darstellt. In der Studie von Mostofsky et al. [306] in Boston, Massachusetts ergab sich z. B. für die Inzidenz ischämischer Schlaganfälle ein relatives Risiko von 1,09 (95%KI: 1,01 – 1,18) für eine Abnahme des 2-Tage-Temperaturmittels von 5°C. Der Effekt blieb auch nach Adjustierung für PM<sub>2,5</sub> robust.

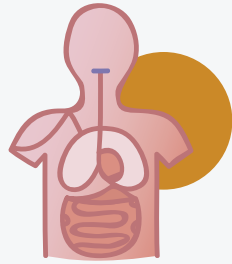


## ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG

**Auf Grundlage der Vielzahl der Studien lässt sich feststellen, dass Beobachtungen aus Quer- und Längsschnittstudien den Zusammenhang zwischen Luftschadstoffbelastung und adversen kardiovaskulären Effekten unterstreichen, wenn gleich die Evidenz für die einzelnen kardiovaskulären Endpunkte als unterschiedlich anzusehen ist.** Während sie sich für Herzinsuffizienz als moderat darstellt, kann die existierende Evidenz für kardiovaskuläre Mortalität, Krankenhauseinweisungen, ischämische Herzerkrankungen bzw. Herzinfarkt und Schlaganfall als stark angesehen werden, ebenso die Evidenz für die kurzfristige Beeinflussung der vegetativen Balance, während ein langfristiger Effekt noch als unklar einzustufen ist. Zur luftschadstoffassoziierten Arrhythmogenese liegen heterogene Studienergebnisse liegen vor, die derzeit eine klare Schlussfolgerung nicht zulassen. Ein großer Teil der Studien unterstützt, dass Luftschadstoffe ein Umweltfaktor sind, der akut und langfristig zum Anstieg des Blutdrucks beitragen kann, zu einer gestörten vaskulären Homöostase mit endothelialer Dysfunktion führt und die Progression atherosklerotischer Veränderungen fördert.

**Diese Effekte stellen biologisch plausible Mechanismen für die mit Luftschadstoffen assoziierten fatalen Ereignisse dar.**

Kurzzeiteffekte bergen womöglich für gesunde Menschen eher kein Risiko, können aber als plausibler Vorläufer von fatalen Ereignissen bei suszeptiblen Patienten angesehen werden, während repetitive Expositionen bzw. eine hohe Langzeitbelastung zur Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen beitragen können.



# Glukosetoleranz und Diabetes

Barbara Hoffmann

*Diabetes mellitus ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen. Weltweit ist in den letzten 40 Jahren die Zahl der Erkrankten von ca. 108 Millionen im Jahr 1980 auf 425 Millionen im Jahr 2015 gestiegen, mit einer weiteren erwarteten Zunahme auf 629 Millionen bis 2045 [307]. Bereits jetzt liegt die Prävalenz in Deutschland bei ca. 13,4 % (>9 Millionen Fälle) der erwachsenen Bevölkerung [307], wobei weitere ca. 3 Millionen Fälle als unerkannt geschätzt werden. Der weit überwiegende Anteil der Fälle ist auf Typ 2 Diabetes zurückzuführen.. Diabetes mellitus kann zu einer Reihe von kardiovaskulären, zerebrovaskulären, neurologischen, renalen, ophthalmologischen und schwangerschaftsbezogenen Komplikationen führen, die mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Die Behandlung der Erkrankung und ihrer Komplikationen sind kostenintensiv – in Europa werden insgesamt 208 Milliarden US\$ dafür ausgegeben [307].*

In den letzten Jahren ist unter dem Druck der steigenden Prävalenz ein Paradigmenwechsel eingetreten, der den Fokus zunehmend von der Therapie auf die Prävention der Erkrankung verschoben hat. Neben genetischen Faktoren spielen modifizierbare Risikofaktoren wie Ernährung, körperliche Aktivität und Body-Mass-Index (BMI) eine zentrale Rolle. Seit einigen Jahren ist darüber hinaus die Luftschadstoffbelastung und der Lärm in den Fokus gerückt; zwei umweltbezogene Risikofaktoren, die häufig gemeinsam auftreten und die aufgrund ihrer weiten Verbreitung ein relevantes Public-Health-Problem darstellen.

Luftverschmutzung kann bei dem Krankheitsgeschehen Diabetes mellitus verschiedene biologische Rollen einnehmen. Erste Aufmerksamkeit erlangten Studien, die zeigten, dass **Patienten mit Diabetes mellitus besonders stark von den Auswirkungen der Luftverschmutzung in Bezug auf die Mortalität betroffen waren** [308]. In der Folge wurde zunehmend die ätiologische Rolle von Luftverschmutzung bei der Genese des Typ 2 Diabetes untersucht [309]. Eine neuere These befasst sich mit der Rolle der Luftverschmutzung bei Typ 1 Diabetes, wobei hier vor allem der Einfluss der Luftverschmutzung und ihrer verschiedenen Komponenten auf das Immunsystem Beachtung findet [310]. Schließlich wird untersucht, inwieweit Luftverschmutzung die Regulierung des Blutglukosespiegels beeinflussen kann. Dies kann sowohl bei Erkrankten als auch bei Gesunden durch eine Abnahme der Insulinsensitivität vermittelt werden [309] und ein möglicher Wirkungspfad sein, über den gesunde Menschen, die hohen Luftbelastungen ausgesetzt sind, eine manifeste Erkrankung entwickeln können.

## Biologische Mechanismen

Eine gute Übersicht über die vermuteten biologischen Mechanismen der Wirkung von Luftverschmutzung auf die Glukoseregulation und die Pathogenese des Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus liefern Rao [309] und Münzel [311]. Ein wichtiger möglicher Wirkungspfad zur Genese einer Glukoseregulationsstörung läuft über die Aktivierung des angeborenen Immunsystems durch inhalede Luftschadstoffe. Dabei können sowohl Feinstaubpartikel als auch angelagerte Bestandteile oder gasförmige Luftschadstoffe Entzündungen in den Atemwegen und den Alveolen auslösen [312]. Diese Entzündungen werden vermittelt durch direkte Aktivierung von Rezeptoren (i.e. toll-like receptors über eine Interaktion mit biologischen Komponenten) oder indirekt durch Mediatoren wie oxidierte Lipide, Zytokine oder reaktive Sauerstoffradikale. Die anhaltende Aktivierung einer inflammatorischen Kaskade kann ihrerseits zu einer Aktivierung des adaptiven Immunsystems führen mit einer

Hochregulation der Th1-Antwort und einer Dämpfung der Th2-Antwort. Im Fettgewebe ist unter chronischer Exposition gegenüber Feinstaubpartikeln eine Veränderung des Fettstoffwechsels erkennbar, die mit einer Einwanderung von Makrophagen, einer verstärkten Lipogenese und einer verminderten Lipolyse verbunden ist. In der Leber kommt es zu einer verstärkten Entzündungsreaktion und es werden verschiedene Mechanismen beeinflusst, die beim Glukosetransport, bei der Regulierung des Gleichgewichts zwischen Lipolyse und Lipogenese und bei der Regulierung des Gleichgewichts zwischen Glykolyse und Glukoneogenese involviert sind. Im Muskelgewebe vermindert sich die Glukoseaufnahme.

Die Rolle des Gehirns, die in tierexperimentellen Studien untersucht wurde, konzentriert sich vor allem auf die vom Hypothalamus gesteuerte Regulation der Glukosehomeostase, die durch Partikelbezogene inflammatorische Reaktionen beeinträchtigt werden kann. Im Zusammenspiel dieser diversen Mechanismen nimmt die Insulinsensitivität ab und der Glukoselevel sowie der Level der freien Fettsäuren im Blut steigen an [309]. Diese Mechanismen spielen mit unterschiedlicher Gewichtung eine Rolle sowohl bei der Genese des Typ 1 Diabetes und des Typ 2 Diabetes als auch bei der Regulierung des Glukosestoffwechsels bei gesunden und bei bereits an Diabetes erkrankten Menschen. Sie stellen somit ein umfassendes und vereinesendes biologisches Konzept zum Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und Diabetes mellitus dar.

## Epidemiologische Evidenz

Während die Toxikologie mit experimentellen Methoden eine biologisch plausible Grundlage für die Zusammenhänge zwischen Luftverschmutzung und der Genese sowie dem Verlauf von Diabeteserkrankungen liefern konnte, sind die epidemiologischen Befunde in Teilen inkonsistent. Die bisherigen Studien greifen verschiedene Fragestellungen auf: (1) Studien, die an gesunden Probanden und/oder an Diabetespatienten akute Wirkungen auf den Glukosestoffwechsel untersucht haben, (2) Studien, die den Zusammenhang einer langfristigen Luftschadstoffbelastung mit dem Neuauftreten einer Diabeteserkrankung (Typ 1 oder Typ 2) oder einer Insulinresistenz untersucht haben, und (3) Studien, welche die besondere Vulnerabilität von Diabeteserkrankten für die gesundheitsgefährdende Wirkung von Luftschadstoffen auf andere Organsysteme bzw. auf die Mortalität untersucht haben.

## Zuckerstoffwechsel

Hier wird die Evidenz aus Studien zusammengefasst, die als Endpunkte Marker der Glukoseregulation betrachteten. Hierzu zählen Studien zum Blutglukosespiegel sowie Studien zum HbA1c-Wert als Maß für die mittelfristige Blutglukosekonzentration.

**Eine Reihe von Studien hat den Zusammenhang zwischen entweder kurzfristiger [313-315] oder langfristiger [315-318] Luftschadstoffexposition und der Blutglukosekonzentration untersucht und dabei jeweils für mindestens einen der untersuchten Luftschadstoffe Zusammenhänge beobachtet.** Die konsistentesten Zusammenhänge fanden sich für Feinstaub (entweder PM<sub>2.5</sub> oder PM<sub>10</sub>) und für Stickstoffdioxid (NO<sub>2</sub>), die entweder als Marker für ein verkehrsbezogenes Luftschadstoffgemisch fungieren oder als Reizgas über pulmonale und systemische Entzündungsreaktionen zur Störung der Blutglukoseregulation führen können. Einige Studien konnten dabei zwischen Diabetikern (Typ 1 und 2 gemeinsam) und Nicht-Diabetikern stratifizieren, was die Aussagekraft erheblich erhöht [17-19, 21]. Speziell bei der Untersuchung von Nicht-Diabetikern kann ein beobachteter Zusammenhang zwischen Luftschadstoffbelastung und Glukosekonzentration als Hinweis auf einen potentiell kausalen Beitrag der Luftverschmutzung bei der Genese des Diabetes gewertet werden. Bei Diabetikern wird die Blutglukoseregulation sehr stark durch Ernährung sowie kurzfristige therapeutische Interventionen bestimmt, sodass ein vermutlich schwaches Signal durch den Einfluss der Luftqualität maskiert werden kann. Bei Nicht-Diabetikern konnten Lucht et al. [19] einen Anstieg der Blutglukosekonzentration um 0,91 mg/dL (95%KI: 0,38 - 1,44) pro 5,7 µg/m³ PM<sub>2.5</sub> (28-Tage gleitender Mittelwert vor Blutabnahme) beobachten. Sade et al. [17] und Wolf et al. [21] fanden jeweils die stärksten Assoziationen bei Probanden mit Prädiabetes.





Im Gegensatz zu den relativ konsistenten Ergebnissen für Blutglukose finden sich gemischte Ergebnisse für den Zusammenhang mit HbA1c. Dieser Marker, der sich besonders gut eignet, die mittlere Konzentration der Blutglukose während der letzten zwei bis drei Monate widerzuspiegeln, kann durch kurzfristige Schwankungen der Luftschadstoffe nur minimal beeinflusst werden. Es ist daher nicht verwunderlich, dass verschiedene Studien keinen Zusammenhang zwischen der Luftschadstoffkonzentration der letzten Tage und dem HbA1c-Wert beobachten konnten [313, 316, 317], während **mehrere Studien Zusammenhänge mit der langfristigen Belastung gegenüber PM [315, 318] oder NO<sub>2</sub> [319] aufzeigen konnten**. In Deutschland war im Ruhrgebiet bei Nicht-Diabetikern die mittlere dreimonatige PM<sub>2,5</sub>-Belastung vor der Blutabnahme mit einem Anstieg des HbA1c-Wertes um 0,07 Prozentpunkte (95%KI: 0,04 – 0,10) per 4,0 µg/m³ PM<sub>2,5</sub> assoziiert [19] und in einer nordamerikanischen Querschnittanalyse ein Anstieg des Jahresmittelwertes von NO<sub>2</sub> um 8,6 ppb (entspricht ca. 16 µg/m³) mit einem Anstieg des HbA1c um 0,8 % [23], wobei in dieser Studie der Anstieg bei Diabetikern noch deutlich stärker ausfiel. Es ist allerdings zu diskutieren, inwieweit saisonale Einflüsse auf das Ernährungsverhalten und damit auch auf die Glukoseregulation bei Diabetikern in dieser Analyse ausgeschlossen werden konnten.

Einen interessanten Ansatz bietet die **Heinz Nixdorf Recall-Studie** von Lucht et al. [315], bei der mithilfe eines Chemie-Transport-Modells zur Schätzung der Luftschadstoffkonzentration in einem Raster von 1 x 1 km tägliche Schadstoffkonzentrationen ermittelt werden, die wiederum eine Berechnung der kurz-, mittel- und langfristigen Belastung an den Wohnadressen der Probanden ermöglichen. Dadurch konnte in der Studie im Ruhrgebiet das zeitliche Muster der HbA1c- und Glukoseantwort untersucht werden. **Es zeigte für Glukose eine kürzere Belastung (Wochen bis Monate) und für HbA1c eine mittlere Belastungszeit von ca. drei Monaten als die relevantesten Expositionszeiträume auf**. Die zurzeit gemischte Evidenz bezüglich kurz- und langfristiger Luftverschmutzung und HbA1c lässt sich also möglicherweise auf das Fehlen von geeigneten Belastungsmarkern zurückführen, da in den meisten Studien entweder kurzfristige Belastungen von zentralen Monitoring-Stationen oder langfristige, zeitlich nicht aufgelöste Belastungen aus Modellrechnungen zur Verfügung stehen, aber selten eine räumlich-zeitlich aufgelöste, individuelle Belastungsabschätzung. Insgesamt legen die Studien jedoch nahe, dass die Blutglukoseregulation durch die kurz- und mittelfristige Luftschadstoffkonzentration beeinflusst werden kann, was mit den experimentell gezeigten pathophysiologischen Wirkungsweisen in Einklang steht [309].

**In Typ 1 Diabetikern war hingegen kein Zusammenhang zwischen der langfristigen Luftverschmutzung mit PM<sub>2,5</sub> und NO<sub>2</sub> an der Wohnadresse und dem HbA1c-Wert zu beobachten** [320, 321]. Lediglich in der DPV-Studie (Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation) zeigte sich eine nicht erwartete inverse Assoziation mit der Ozonkonzentration [321]. Diskutiert wird, dass bei den jugendlichen, an Diabetes Typ 1 erkrankten Studienteilnehmern ein schwaches Signal durch Luftverschmutzung möglicherweise von anderen, deutlich stärkeren Einflussfaktoren überdeckt wird.

## Inzidenz des Typ 1 Diabetes

Die Evidenz für einen positiven Zusammenhang zwischen langfristiger Belastung gegenüber Luftschadstoffen und der Inzidenz des Diabetes ist insgesamt gemischt. **Für Typ 1 Diabetes liegen lediglich wenige Studien mit insgesamt nicht aussagekräftigen Ergebnissen vor** [310, 322-325]. Es wird vermutet, dass vor allem die frühkindliche Exposition eine wichtige Rolle bei der immunologischen Genese des Typ 1 Diabetes spielen könnte.

## Inzidenz des Typ 2 Diabetes

**Die Evidenz für luftschadstoffassoziierten Typ 2 Diabetes ist in den letzten Jahren deutlich gewachsen. Es deuten mehrere, aber nicht alle Studien auf einen Zusammenhang mit langfristiger Luftschadstoffbelastung hin**. Zwei Übersichtsarbeiten kommen zu dem Schluss, dass die vorliegende Evidenz einen Zusammenhang zwischen einer Langzeitbelastung mit Luftschadstoffen und einer Diabetes Typ 2-Neuerkrankung wahrscheinlich machen, weisen aber auf die Notwendigkeit weiterer Studien hin [326-328]. In der Metaanalyse von Eze et al. [326] mit insgesamt sieben eingeschlossenen Studien (vier für NO<sub>2</sub>, drei für PM<sub>2,5</sub>) wird der Anstieg des relativen Risikos pro 10 µg/m³ NO<sub>2</sub> bzw. PM<sub>2,5</sub> auf 8-10 % geschätzt. In einer aktuellen prospektiven Kohortenstudie von erwachsenen Einwohnern von Toronto, Kanada, die auf administrative Daten zurückgreift, wird ein Risikoanstieg in dieser



Größenordnung bestätigt: Sowohl die Langzeitbelastung gegenüber ultrafeinen Partikeln als auch gegenüber NO<sub>2</sub> waren mit einer erhöhten Diabetesinzidenz assoziiert (HR 1,06 (95%KI: 1,05 – 1,07) pro 8 µg/m³ NO<sub>2</sub>), mit stabilen Ergebnissen in Mehrexpositionsmodellen [329]. Allerdings waren keine Informationen über Lebensstilfaktoren vorhanden, sodass nur indirekt für Ernährung und Bewegung adjustiert werden konnte. Auf der anderen Seite konnte in einer ähnlich angelegten Kohortenstudie in Rom, die ebenfalls auf administrativen Daten basierte, nur eine sehr schwache Assoziation mit Stickoxiden (HR 1,011 (95%KI: 1,003 – 1,019) pro 20 µg/m³ NO<sub>x</sub>) und mit Ozon (HR 1,015 (95%KI: 1,002 – 1,027) pro 10 µg/m³ Ozon), aber nicht mit der Feinstaubkonzentration beobachtet werden [330]. In einer Gruppe besonders susceptibler Frauen afrikanischer Herkunft aus den USA war die langfristige Ozonkonzentration mit der Diabetesinzidenz assoziiert, insbesondere bei den Frauen, die gleichzeitig einer geringen Stickoxidbelastung ausgesetzt waren [331]. Diese Ergebnisse waren unter Adjustierung für Feinstaub stabil. In einer der wenigen Studien, die sowohl Luftverschmutzung als auch Umgebungslärm gemeinsam untersucht haben, waren Straßenverkehrslärm und Fluglärm positiv mit der Diabetesinzidenz assoziiert, nicht jedoch die langfristige NO<sub>2</sub>-Konzentration [332]. Diese Studie deutet darauf hin, dass durch das häufig beobachtete simultane Auftreten der beiden umweltbezogenen Risikofaktoren, Luftverschmutzung und Lärm, ein Vermischen der Effekte („confounding“) möglich ist und dass für eine Beurteilung der einzelnen Effekte eine Berücksichtigung beider Umweltfaktoren notwendig ist.

Mehrere aktuelle Studien haben mit einem Querschnittsdesign den Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und der Prävalenz des Typ 2 Diabetes untersucht und ebenfalls gemischte Ergebnisse beobachtet, mit positiven Zusammenhängen für Feinstaub, Stickoxide und Ozon in Italien [333], für Feinstaub und NO<sub>2</sub> in Nordamerika und in der Schweiz [334, 335] und für NO<sub>2</sub> und das oxidative Potential von Feinstaub in den Niederlanden [336]. Besonders hohe Effektgrößen fanden sich in der nordamerikanischen Studie mit einem OR für Diabetes von 1,35 (95%KI: 1,19 – 1,53) pro 3,9 µg/m³ PM<sub>2,5</sub> und 1,27 (95%KI: 1,10 – 1,48) pro 8,6 ppb NO<sub>2</sub> [38] und in der Schweizer Studie (OR 1,4 (95%KI: 1,17 – 1,67) pro 10 µg/m³ PM<sub>10</sub> und 1,19 (95%KI: 1,03 – 1,38) pro 10 µg/m³ NO<sub>2</sub> [39]. In der niederländischen Studie war die PM<sub>2,5</sub>-Konzentration selbst nicht mit der Diabetesprävalenz assoziiert, sondern das oxidative Potential, was auf die biologische Bedeutung einzelner Komponenten im Feinstaubgemisch hinweist. Nicht aussagekräftige oder sogar inverse Schätzer fanden sich in einer Studie in der Umgebung von Boston, bei der die Belastung gegenüber ultrafeinen Partikeln mit Modellierungen und einem Aktivitätstagebuch erfasst wurde [337], und in einer Studie in Großbritannien, bei der die positiven Punktschätzer für NO<sub>2</sub> nach Adjustierung für Grünflächen eine inverse Assoziation zeigten [338].

## Insulinresistenz

Insulinresistenz, definiert als herabgesetzte Empfindlichkeit der Körperzellen gegenüber Insulin, ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes assoziiert. Die Erfassung der Insulinresistenz, gemessen mit dem HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance), ist daher besonders gut zur Untersuchung des Zuckerstoffwechsels in Populationen geeignet, bei denen eine manifeste Diabeteserkrankung selten vorkommt, z. B. bei Kindern und Jugendlichen. Diese Studien untersuchen vor allem, wie sich die Langzeitbelastung auf die Entwicklung einer Insulinresistenz auswirkt, wobei allerdings auch Kurzzeitwirkungen postuliert und untersucht wurden [339]. Sowohl bei Kindern [340, 341] als auch bei Erwachsenen [317, 342-344] konnten in mehreren bevölkerungsbezogenen Studien Zusammenhänge zwischen verschiedenen Feinstaubfraktionen, vor allem PM<sub>10</sub> und PM<sub>2,5</sub>, aber auch vereinzelt zwischen den gasförmigen Luftschadstoffen NO<sub>2</sub> und Ozon, und einer erhöhten Insulinresistenz beobachtet werden. So zeigte sich in einer prospektiven Geburtskohorte in Deutschland, dass die chronische Belastung mit NO<sub>2</sub> und PM<sub>10</sub> an der Adresse zum Zeitpunkt der Geburt mit der HOMA-IR im Alter von zehn Jahren assoziiert war (pro 10,6 µg/m³ NO<sub>2</sub> und 6 µg/m³ PM<sub>10</sub> Anstieg um 17,0 % (95%KI: 5,0 – 30,3) und 18,7 % (95%KI: 2,9 – 36,9)).





### Schwangerschaftsdiabetes

In mehreren Studien konnte eine Assoziation zwischen der Luftschadstoffbelastung und der Inzidenz des Schwangerschaftsdiabetes beobachtet werden, wobei auch hier die meiste Evidenz für einen Zusammenhang mit Feinstaub oder mit spezifischen Feinstaubfraktionen wie z. B. Ruß vorliegt [345-348], aber auch Assoziationen mit Stickoxiden [349, 350] und Ozon [350] beobachtet wurden. So fand sich in Boston bzw. in ganz Massachusetts ein Zusammenhang zwischen Schwangerschaftsdiabetes und der Verkehrs- sowie der  $PM_{2.5}$ -Belastung im 2. Trimester mit einem OR von 2,63 (95%KI: 1,15 – 6,01) für den Vergleich des höchsten gegenüber dem niedrigsten Quartil der  $PM_{2.5}$ -Belastung [49]. Auch wurde ein Zusammenhang mit Schwangerschaftsdiabetes bei jüngeren Schwangeren (OR 1,36 (95%KI: 1,08 – 1,70) pro IQR der  $PM_{2.5}$ -Belastung beobachtet [50]. Bei einer Analyse administrativer Daten in Florida fanden sich ähnliche Assoziationen für die gesamte Schwangerschaftsdauer.

## ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die vorliegende Evidenz einen Zusammenhang von langfristiger Belastung gegenüber verschiedenen Komponenten der Luftverschmutzung mit einem erhöhten Risiko einer Typ 2 Diabeteserkrankung nahelegt. Weitere Hinweise für eine kausale Rolle der Luftverschmutzung bei der Genese des Typ 2 Diabetes liefern Studien zu vorgelagerten Endpunkten wie der Glukoseregulation, der Insulinsensitivität und dem Eintreten eines Schwangerschaftsdiabetes. Experimentelle Studien unterstützen die in epidemiologischen Studien beobachteten Zusammenhänge und zeigen plausibel biologische Wirkungswege auf. **Wegen der bestehenden Unsicherheiten sind weitere Untersuchungen, speziell mit Beachtung von multiplen gleichzeitigen Expositionen (Grünflächen, Lärm, multiple Luftschadstoffe), einer hochaufgelösten Expositionsmessung mit Berücksichtigung der Zusammensetzung des Feinstaubgemisches und mit einem prospektiven Design notwendig.**



## Neurodegenerative Erkrankungen und neurokognitive Entwicklung bei Kindern

Barbara Hoffmann



*Die Krankheitslast durch neurodegenerative Erkrankungen nimmt weltweit zu [351]. Mit weltweit 35,6 Millionen Erkrankten in 2011 ist die Demenz häufigste neurodegenerative Erkrankung. Sie stellt damit für Public Health eine erhebliche Herausforderung dar und wurde von der Weltgesundheitsorganisation mit höchster Priorität für Public Health eingestuft [352]. Demenz führt zu erheblichen Einschränkungen in der Lebensqualität sowohl der Betroffenen als auch der Familienangehörigen und zu hohen Kosten für die Patienten sowie für die Gesellschaft insgesamt [352, 353]. Für Deutschland wird eine Verdopplung der Patientenzahl von 1,2 Millionen in 2009 auf 2,5 Millionen in 2060 erwartet, was einem Anstieg der Prävalenz von 1,5 % auf 3,8 % entspricht [354].*

Da es bisher keine effektiven kausalen Therapien gibt, hat die primäre Prävention der Demenz höchste Bedeutung. Die Identifizierung von modifizierbaren Risikofaktoren ist dafür die wichtigste Voraussetzung und umfasst individuelle, verhaltens- und verhältnisbezogene Risikofaktoren [355, 356]. In diesem Zusammenhang wird in den letzten Jahren auch der Luftverschmutzung zunehmend Aufmerksamkeit gewidmet.

### Biologische Mechanismen

Feinstaubpartikel, insbesondere ultrafeine Partikel, können das zentrale Nervensystem über zwei Wege erreichen: Sie können entweder nach Inhalation über den Blutkreislauf in das zentrale Nervensystem gelangen und dort die Blut-Hirn-Schranke passieren, oder sie können direkt von der Nase entlang des Nervus olfactorius in das Hirngewebe eindringen [357, 358]. Dort können sie oxidativen Stress, Entzündungen und eine Aktivierung der Mikroglia hervorrufen und schließlich zu einer beschleunigten Neurodegeneration führen [357, 359, 360]. In Gehirnen von Hunden aus Mexiko-Stadt, einer Region mit hoher Luftverschmutzung, mit  $PM_{10}$ -Jahresmittelwerten von 50–100  $\mu g/m^3$  [12], fanden sich Gewebeschäden, Amyloidablagerungen und DNA-Schäden vor allem im olfaktorischen Bulbus, im frontalen Kortex und im Hippocampus [361, 362]. Dies lässt darauf schließen, dass der Eintrittspfad über den Nervus olfactorius von großer Bedeutung ist, und steht im Einklang mit der Abnahme des Riechvermögens als ein frühes Symptom einer beginnenden Alzheimer-Erkrankung [363]. Partikel im ultrafeinen Bereich (Durchmesser <100 nm) können sich im Hirngewebe anreichern und sind mit Gedächtnisverlust und Demenz assoziiert [364]. In humanen Autopsiestudien zeigten sich vermehrt Ablagerungen von  $\beta$ -Amyloid ( $A\beta$ ) bei stark mit Luftverschmutzung belasteten Menschen, einem Protein, das mit Morbus Alzheimer assoziiert ist [363]. Diese Veränderungen können über Jahre hinweg akkumulieren und schließlich zu manifesten Erkrankungen führen. In Neugeborenen und Kindern ist das Hirngewebe wegen der stattfindenden Entwicklung möglicherweise besonders vulnerabel [365, 366].

Ein weiterer Wirkungspfad, über den Luftverschmutzung die neurokognitive Funktion beeinflussen kann, verläuft über ischämische Ereignisse. Es konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass chronische Luftverschmutzung mit Schlaganfällen und mit Hypertonie assoziiert ist [367, 368], was langfristig eine vaskuläre Demenz begünstigen kann.



## Epidemiologie

Epidemiologische Studien untersuchen Zusammenhänge zwischen der Langzeitbelastung gegenüber verschiedenen Luftschadstoffen und der neurokognitiven Entwicklung bei Kindern und bei Erwachsenen sowie dem Eintreten von kognitiven Beeinträchtigungen bis hin zur Demenz bei älteren Erwachsenen mithilfe von standardisierten Tests. Dabei kann in den meisten Studien aufgrund fehlender Informationen in aller Regel nicht zwischen der vaskulären und der Alzheimer Demenz unterschieden werden.

**Erste epidemiologische Studien haben Zusammenhänge zwischen dem Grad der Luftverschmutzung an der Schule und einer verzögerten neurokognitiven Entwicklung bei Kindern beobachtet** [369]. In dieser Studie zeigte sich, dass die Grundschulkinder, die eine Schule in einem stärker mit Luftverschmutzung belasteten Stadtteil besuchten, wo z. B. die  $\text{NO}_2$ -Konzentrationen zwischen 26 und  $85 \mu\text{g}/\text{m}^3$  lagen, bei wiederholten kognitiven Tests zunächst einen geringeren Anfangswert hatten, aber auch über mehrere Monate hinweg eine um 13 % (95%KI: 4,2 – 23,1 %) geringere Zunahme ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit erfuhren. Um Effekte durch das soziale Umfeld auszuschließen, wurden Schulen ausgewählt, deren Schülerschaft einen ähnlichen sozioökonomischen Hintergrund hatten [369].

**Auf der anderen Seite zeigte sich in mehreren Studien an Erwachsenen ein Zusammenhang mit der chronischen Belastung an der Wohnadresse und einer eingeschränkten neurokognitiven Funktion** [370-375]. So zeigte eine Querschnittsanalyse der Heinz Nixdorf Recall-Kohorte im Ruhrgebiet, eine der wenigen Studien zu dieser Thematik aus Deutschland, dass die Langzeitbelastung gegenüber Feinstäuben an der Wohnadresse sowohl mit der kognitiven Funktion in mehreren Einzeltests assoziiert war, aber auch eine milde kognitive Beeinträchtigung (MCI) gehäuft beobachtet wurde (OR 1,16 pro  $1,44 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{PM}_{2,5}$  (95%KI: 1,05 – 1,27)) [376]. Besonders stark war die  $\text{PM}_{2,5}$ -Belastung mit der anamnestischen Form der milden kognitiven Beeinträchtigung assoziiert (OR 1,22 (95%KI: 1,08 – 1,38)), was mögliche Rückschlüsse auf evtl. Wirkungsorte erlaubt. Darüber hinaus war auch die Lärmbelastung mit der anamnestischen Form des MCI assoziiert (OR 1,53 pro 10 dB(A) (95%KI: 1,05 – 2,24)), wobei im komplexen, beide Umweltfaktoren berücksichtigenden Expositionsmodell vor allem die Assoziation mit Lärm stabil erhöht blieb [376]. In einer weiteren Analyse der gleichen Studienpopulation konnte gezeigt werden, dass vor allem diejenigen Probanden, die sowohl hohen Lärmpegeln als auch hoher Luftverschmutzung ausgesetzt waren, überadditiv von den beiden Expositionen betroffen waren.

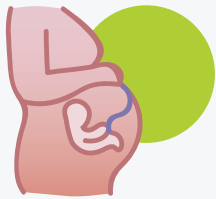
**Die noch wenigen longitudinalen Studien zeigen zum Teil inkonsistente Evidenz für die Effekte von Luftverschmutzung auf die Abnahme der neurokognitiven Leistungsfähigkeit oder den Eintritt einer Demenz** [377-382] oder einer Alzheimer-Erkrankung [379-381, 383]. Nichtsdestotrotz fanden alle Studien Assoziationen mit wenigstens einem Luftschadstoff oder mit einer hohen Verkehrsbelastung, abgeschätzt anhand der Nähe der Wohnung zu stark befahrenen Straßen. Ein Problem bei Studien dieser Art ist die Erfassung des Endpunktes Demenz, da typischerweise die Probanden in Kohortenstudien nicht mehr zur Nachuntersuchung in das Studienzentrum kommen. Die Forscher sind daher oft auf indirekte Angaben durch Krankenakten, Diagnosen aus Versicherungsdaten, Verschreibungsdaten und Registerdaten angewiesen, deren Qualität nicht durchgängig für epidemiologische Studien geeignet ist und wenigstens zum Teil inkonsistente Ergebnisse erklären kann. So fanden z. B. Chang und Kollegen [382] in einer großen Studie an fast 30.000 Probanden in Taiwan, dass  $\text{NO}_2$  an der Wohnadresse mit der Inzidenz von Demenz assoziiert war (RR 1,54 (95%KI: 1,34 – 1,77)) bei dem Vergleich des obersten Quartils der Exposition mit dem untersten. Zwei aktuelle Studien aus Kanada [378], die in Bezug auf Höhe und Zusammensetzung der Belastung wahrscheinlich besser mit Deutschland vergleichbar sind als Taiwan, fanden in 2,1 Millionen erwachsenen Einwohnern aus dem vergleichsweise dicht besiedelten Ontario eine Assoziation zwischen  $\text{PM}_{2,5}$  sowie  $\text{NO}_2$  und der Inzidenz von Demenz (HR 1,04 per  $4,8 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{PM}_{2,5}$  (95%KI: 1,03 - 1,05) und HR 1,10 per  $26,7 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{NO}_2$  (95%KI: 1,08 - 1,12)) [378]. Jung et al. [383] beobachteten in Taiwan einen starken Zusammenhang zwischen chronischer Ozonbelastung sowie  $\text{PM}_{10}$ -Belastung und der Inzidenz von Alzheimer mit einem HR von 3,11 pro 10,9 ppb  $\text{O}_3$  (95%KI: 2,92 – 3,33) und einem HR von 2,38 pro  $4,3 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{PM}_{10}$  (95%KI: 2,21 – 2,56).



Auch das Leben nahe starkem Straßenverkehr war mit einer erhöhten Demenzinzidenz assoziiert (Wohnung <50m an einer großen Straße verglichen mit >300m (HR 1,07 (95%KI: 1,06 – 1,08)) [377]. In der Studie standen allerdings keine Informationen über verhaltensbedingte Risikofaktoren zur Verfügung, sodass hier eine Verzerrung vorliegen könnte. Allerdings zeigte sich für Analysen zur Mortalität dieser Kohorte, dass die Probanden mit hohem sozioökonomischen Status und dem besseren Risikoprofil in den städtischen und damit stärker belasteten Regionen lebten, sodass eine Adjustierung für diese Risikofaktoren das abgeschätzte Risiko steigerte.

## ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG

Es lässt sich feststellen, dass die Beobachtungen aus Querschnittstudien auf einen Zusammenhang von langfristiger Belastung gegenüber Feinstaub und einer verminderten neurokognitiven Funktion hinweisen. Die noch wenigen longitudinalen Studien unterstützen trotz teilweise inkonsistenter Ergebnisse diese Befunde und deuten auf eine beschleunigte Abnahme der neurokognitiven Funktion im Alter hin. Die stärkste Evidenz liegt bisher für  $\text{PM}_{2,5}$  vor. Für andere Luftschadstoffe, z. B.  $\text{NO}_2$ , ist die Evidenz bisher geringer. Darüber hinaus gibt es einige Studien an Kindern, die Hinweise auf mögliche Einflüsse der Luftqualität auf die neurokognitive Entwicklung geben.



# Schwangerschaft und in utero Exposition: mütterlicher Organismus und kindliche Entwicklung

Holger Schulz

*Bedingt durch die während der Schwangerschaft deutlich ansteigenden Hormonspiegel unterliegt der mütterliche Organismus zahlreichen physiologischen Veränderungen, um die plazentare Funktion und damit Entwicklung und Wachstum des Fötus zu gewährleisten. Die Adaptation betrifft auch Organsysteme, für die luftschadstoffbedingte Einflüsse beschrieben worden sind, wie das kardiovaskuläre System, das Gerinnungssystem, das Immunsystem sowie die Nierenfunktion. Wenige Studien haben allerdings den unmittelbaren Einfluss von Luftschadstoffen auf diese physiologischen Veränderungen untersucht bzw. die Frage nach dem Einfluss von pathologischen, die Schwangerschaft und die Entwicklung des Fötus gefährdenden Effekten adressiert. Hier ist **der Einfluss von Luftschadstoffen auf Schwangerschaftsbluthochdruck und Präeklampsie von Bedeutung, die mit einer Prävalenz von 2–10 % bis zur 20. Schwangerschaftswoche die wichtigsten Komplikationen der Schwangerschaft sind** [384]. Ein zu geringes Geburtsgewicht ist mit unterschiedlichen Gesundheitseffekten assoziiert, wie häufigeres Giemen, Asthma bronchiale oder sogar einer erhöhten Mortalität [385].*

## Schwangerschaftsbluthochdruck und Präeklampsie

In einer systematischen Literaturrecherche und Metaanalyse beschreiben Pedersen et al. [384] den Einfluss von Luftschadstoffen auf Schwangerschaftsbluthochdruck und/oder Präeklampsie, die beide als wichtige Risikofaktoren für die Schwangerschaft gelten. Die zwischen 2009 und 2013 publizierten Studien wurden zwischen 1996 und 2008 durchgeführt und schlossen 298–468.517 Schwangere ein. Die eindeutigsten Effekte wurden für  $PM_{2.5}$  (OR 1,57 für  $5 \mu g/m^3$  Anstieg (95%KI: 1,26 – 1,96)) und für  $NO_2$  (OR 1,20 für  $10 \mu g/m^3$  Anstieg (95%KI: 1,00 – 1,44)) beobachtet, während sich für  $PM_{10}$ ,  $O_3$  und Verkehrsnähe sowie -dichte keine signifikanten Effekte ergaben. Das Risiko für Präeklampsie alleine war nur mit  $PM_{2.5}$  assoziiert (OR 1,31 für  $5 \mu g/m^3$  Anstieg (95%KI: 1,14 – 1,50)). **Somit ergibt sich insbesondere für  $PM_{2.5}$  ein konsistenter Effekt.** Kritisch ist jedoch anzumerken, dass die Anzahl der insgesamt eingeschlossenen Studien relativ gering ist (n = 17), sie eine große Heterogenität sowohl in Bezug auf die Erfassung der Schadstoffbelastung als auch der biologischen Effekte aufweisen und die Anzahl der in der Metaanalyse berücksichtigten Studien deutlich variierte. Zum Beispiel konnten für die Beurteilung der Verkehrsnähe nur 4 der 17, für die Verkehrsdichte nur eine Studie berücksichtigt werden.

## Maternaler Blutdruck

Nur wenige Studien haben bisher den Einfluss von Luftschadstoffen auf den arteriellen Blutdruck der Schwangeren untersucht [245, 386–389]. Systolischer und diastolischer Blutdruck fallen typischerweise während der Schwangerschaft bis zum Ende des zweiten Trimenon leicht ab, um bis zum Ende wieder auf prägestationelle Werte anzusteigen. Jedrychowski et al. [386] beobachteten bei 431 Schwangeren eine Assoziation zwischen systolischem Blutdruck im dritten Trimenon und der mittels individuellem Expositionssystem gemessenen  $PM_{2.5}$ -Konzentration im zweiten Trimenon; pro logarithmierter



Einheit von  $PM_{2.5}$  war der Druck um 6,1 mmHg (95%KI: 0,6 – 11,6) erhöht. Bei Frauen mit ausgeprägter Gewichtszunahme (>18 kg) wurden stärkere, bei multiparen Frauen weniger stark ausgeprägte Effekte beobachtet. Geringere, aber nicht signifikante Effekte zeigten sich beim diastolischen Blutdruck. Ähnliche, wenn auch weniger stark ausgeprägte Effekte beschreiben Lee et al. [388] für den Blutdruck im letzten Trimenon und die Exposition während der ersten 20 Schwangerschaftswochen, insbesondere für  $PM_{10}$  und bei Nichtraucherinnen (68 % der Population). Auch van den Hooven et al. [389] beobachteten im zweiten und dritten Trimenon geringe, aber signifikante Effekte für  $PM_{10}$  (für  $10 \mu g/m^3$  einen Blutdruckanstieg um 1–2 mmHg) sowie vergleichbare Effekte für  $NO_2$  während der gesamten Schwangerschaft. Kurzzeiteffekte über eine Woche wurden von Hampel et al. [387] adressiert. Sie fanden niedrigere systolische Blutdruckwerte bei höheren  $NO_2$ - bzw.  $PM_{10}$ -Konzentrationen im zweiten und dritten Trimenon. **Bei aller Heterogenität weisen die Studien doch auf eine mögliche Beeinflussung der Kreislagsituation durch Luftschadstoffe bei Schwangeren hin. Die Effektgröße erscheint medizinisch wenig relevant, sollte aber in Relation zu den schwangerschaftsbedingten Änderungen im Bereich von 10–15 mmHg gesehen werden.**

## Plazentafunktion

In diesem Zusammenhang ist die Studie von van den Hooven et al. von Interesse, die den Einfluss von Luftschadstoffen auf Plazentawachstum und Funktion [390] untersucht hat. Für die beiden placentaren Biomarker, den Proangiogenic Placental Growth Factor (PIGF), und dessen Inhibitor, den soluble fms-like tyrosine kinase 1 Inhibitor, sFlt-1, wurden veränderte Serumspiegel bei höheren  $PM_{10}$ - und  $NO_2$ -Konzentrationen für sFlt-1 im zweiten und für PIGF im ersten und zweiten Trimenon gemessen. Im Nabelschnurblut des Säuglings deuteten niedrigere fetale PIGF- und höhere sFlt-1-Konzentrationen auf einen anti-angiogenen Status bei  $PM_{10}$ - und  $NO_2$ -Belastung hin. Zu diesem Befund passt ein geringeres Plazentagewicht von bis zu 12 g bei höherer  $PM_{10}$ - oder  $NO_2$ -Belastung der Schwangeren ( $10 \mu g/m^3$ ), allerdings war auch das Geburtsgewicht entsprechend verringert, sodass das Verhältnis beider Größen unverändert blieb. Als Index für die uteroplazentale Zirkulation wurden in der Studie uteroplazentarer und fetoplazentarer Gefäßwiderstand im zweiten und dritten Trimenon herangezogen, allerdings kein konsistentes Bild beobachtet, jedoch war das Risiko eines bilateralen Notches der A. uterina im dritten Trimenon bei erhöhter  $NO_2$ -Belastung in den letzten zwei Monaten tendenziell erhöht, OR 1,33 für  $10 \mu g/m^3$   $NO_2$  (95%KI: 0,99 – 1,76). Wesselink et al. [391] konnten allerdings keinen Einfluss der Verkehrsbelastung auf ischämische Plazenta-Erkrankungen, Präeklampsie oder vaginale Blutung feststellen, jedoch bei Frauen, deren Wohnort innerhalb von 100 m an Hauptstraßen lag, potentiell ein höheres Risiko für eine Plazentaablösung vermerken. Yorifuji et al. [392] beobachteten eine Assoziation zwischen Wohnortnähe zu Hauptverkehrsstraßen und frühzeitigem Blasensprung, jedoch nicht zu Plazentaablösung oder Plazenta prävia. **Die Autoren weisen selber auf die Limitierung ihrer Studien aufgrund einer zu geringen Fallzahl hin, sodass die Datenlage insgesamt gesehen derzeit keine Schlussfolgerung für den Einfluss von Luftschadstoffen auf die Plazentafunktion zulässt.**

## Fetales Wachstum

Mögliche Einflüsse auf das fetale Wachstum wurden in verschiedenen epidemiologischen Studien untersucht [393–398]. Ultraschalluntersuchungen, meist im zweiten oder dritten Trimenon durchgeführt, zeigen geringgradige, bis zu wenigen Millimetern reichende Wachstumseffekte in Bezug auf den Abdominalumfang, Femurlänge und Umfang sowie parietalen Durchmesser des Kopfes. Auf heterogene Effekte zwischen den Studien in Bezug auf den Untersuchungszeitpunkt während der Schwangerschaft, die analysierten Endpunkte sowie die untersuchten Luftschadstoffe wird von Smarr et al. [394] hingewiesen. Ebenso wird die Limitierung genannt, dass vor allem Querschnittsstudien durchgeführt wurden und nur ein geringer Prozentsatz der Studien auf longitudinalen Daten beruht, sodass **die derzeitige Evidenz mögliche Assoziationen, aber keinen kausalen Zusammenhang zulässt.** Die Übersichtsarbeiten von P.A. Stapleton [399] und Hougard et al. [400] fokussieren sich auf den spezifischen Aspekt der **Nanopartikel-Exposition** während der Schwangerschaft. **Diese können, bedingt durch ihre geringe Größe von weniger als 100 nm, nach Deposition in der Lunge in geringer Konzentration in die maternale Zirkulation gelangen und, die Plazentaschranke überwindend, auch den fötalen Organismus erreichen** [399–401]. Die beobachteten Effekte in experimentellen Studien reichen von keinen Effekten über ein reduziertes Geburtsgewicht und Störungen der regulären Entwicklung, z. B. des Skelett-, des kardiovaskulären oder des Nervensystems, bis hin zu Totgeburten.





Diese Effekte sind jedoch in starkem Maße von der Art und Konzentration der eingesetzten Nanopartikel sowie der untersuchten Spezies abhängig, **sodass die Datenlage für Entwicklungsstörungen beim menschlichen Fötus durch Nanopartikel zum jetzigen Zeitpunkt keine Schlussfolgerungen zulässt**. Lediglich in einer großen epidemiologischen Studie von Laurent et al. [402] wurden die Gesundheitseffekte der maternalen Exposition mit Nanopartikeln aus der Umwelt, den ultrafeinen Partikeln (PM<sub>0,1</sub>), untersucht. Die PM<sub>0,1</sub>-Konzentration aus Verkehrsquellen war sowohl für Benzin- als auch Dieselfahrzeugbelastung mit einem leicht erhöhten Risiko für ein geringeres Geburtsgewicht assoziiert (OR 1,051 (95%KI: 1,015 – 1,089) bzw. 1,030 (95%KI: 1,000 – 1,060) pro Quartilsabstand), jedoch nicht mit dem Gehalt an elementarem Kohlenstoff oder Organika von PM<sub>0,1</sub>, **sodass eine Bewertung definitiv weiterer Studien bedarf**.

## Geburtsgewicht

Die meisten Studien haben bisher den Einfluss der mütterlichen Exposition auf das Geburtsgewicht, die Schwangerschaftsdauer sowie die Prävalenz von einem zu geringen Geburtsgewicht (<2.500 g), einem wichtigen Risikofaktor für Mortalität und Morbidität der Säuglinge, untersucht. In verschiedenen Übersichtsarbeiten wurden diese Studien zusammenfassend dargestellt bzw. Metaanalysen durchgeführt [385, 398, 403, 404]. Diese konnten zeigen, **dass die mütterliche Luftschadstoffexposition einen negativen Einfluss auf das Geburtsgewicht und die Häufigkeit von zu geringem Geburtsgewicht hat**. In ihrer Metaanalyse berücksichtigten Pedersen et al. [385] im Rahmen des europäischen ESCAPE-Projektes 14 Studien aus 12 europäischen Ländern, die zwischen 1994 und 2011 durchgeführt wurden und insgesamt knapp 75.000 Frauen einschlossen. Ein zu geringes Geburtsgewicht lag in 1,8 % der Fälle vor. Die Belastungen mit PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> oder Messgrößen des Verkehrs wie die Verkehrsdichte waren mit einem erhöhten Risiko für ein zu geringes Geburtsgewicht (<2.500 g) bei regulärer Schwangerschaftsdauer (>37 Wochen) assoziiert. Der Effekt war am deutlichsten für PM<sub>2,5</sub> ausgeprägt (OR 1,18 für 5 µg/m<sup>3</sup> Anstieg (95%KI: 1,06 – 1,33)). **Der Einfluss war auch dann noch nachweisbar, wenn nur Schwangere, deren PM<sub>2,5</sub>-Jahresbelastung geringer als 15 oder 20 µg/m<sup>3</sup> war, also unter dem in der EU derzeit geltenden Jahresgrenzwert von 25 µg/m<sup>3</sup> lag, berücksichtigt wurden** (OR 1,79 für 5 µg/m<sup>3</sup> Anstieg bei weniger als 15 µg/m<sup>3</sup> Belastung (95%KI: 1,29 – 2,48), OR 1,41 bei weniger als 20 µg/m<sup>3</sup> Belastung (95%KI: 1,20 – 1,65)). Der Effekt war bei männlichen Neugeborenen stärker ausgeprägt als bei weiblichen sowie bei Frauen, die während der Schwangerschaft geraucht haben oder bei Frauen mit geringerem Ausbildungsstand. **Der mittlere Einfluss auf das Geburtsgewicht war jedoch gering; im Mittel nahm das Geburtsgewicht um 7 g ab. Eher von medizinischer Bedeutung erscheint die Abschätzung der Autoren, dass das populationsbezogene Risiko für ein zu niedriges Geburtsgewicht um 22 % (95%KI: 8 – 33) vermindert wäre, wenn die PM<sub>2,5</sub>-Jahresbelastung auf 10 µg/m<sup>3</sup> reduziert würde; bezogen auf 50.000 Geburten würde sich die Anzahl der Geburten mit zu geringem Geburtsgewicht um 145 (95%KI: 57 – 223) reduzieren.** Da die Gesamtbevölkerung und damit die Zahl der Exponierten sehr hoch ist, **ist der populationsbezogene Effekt vergleichbar mit dem des Rauchens während der Schwangerschaft** (13,8 % Raucherinnen in der untersuchten Population) [385]. Vergleichbare Ergebnisse zeigt die systematische Literaturrecherche und Metaanalyse von Stieb et al. [403], die insgesamt 62 Studien berücksichtigte. Der mittlere Einfluss auf das Geburtsgewicht lag zwischen 17 g (PM<sub>10</sub>), 23 g (PM<sub>2,5</sub>) und 28 g (NO<sub>2</sub>), das Risiko für ein zu geringes Geburtsgewicht lag zwischen 1,03 (OR für SO<sub>2</sub>), 1,07 (CO) und 1,10 (PM<sub>10</sub>). Stieb et al. adressierten auch die Frage des Expositionszeitraumes, konnten hierfür allerdings keine klaren Tendenzen beobachten, möglicherweise weil die Exposition der Schwangeren zwischen den einzelnen Trimenon zu wenig variiert [385, 403]. Die Studie von Rich et al. [405] nutzte die reduzierte Schadstoffbelastung während der olympischen Spiele 2008 in Beijing und fand, dass im Vergleich zum Vor- bzw. darauffolgenden Jahr ein im Mittel um 23 g (95%KI: 5 – 40) höheres Geburtsgewicht beobachtet wurde, wenn der 8. Schwangerschaftsmonat in den Zeitraum der olympischen Spiele mit geringerer Exposition gefallen war. Keine Einflüsse ließen sich für den 1. bis 7. Monat feststellen. Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse muss die im Vergleich zu Europa relativ hohe Schadstoffbelastung in Beijing, einer der am stärksten belasteten Regionen der Welt, berücksichtigt werden, wo die Jahresmittelwerte für PM<sub>2,5</sub> 100 µg/m<sup>3</sup> und die Tagesmittelwerte 200 µg/m<sup>3</sup> überschreiten können.



## Schwangerschaftsdauer, Früh- und Totgeburten

**Die Ergebnisse zum Einfluss der Luftschadstoffbelastung auf den Geburtszeitpunkt sind inkonsistent** [403, 404]. Metaanalysen der Daten für Frühgeburten, d. h. Geburten vor der 37. Schwangerschaftswoche, **deuten auf einen möglichen Effekt im dritten Trimenon hin**, OR für 1 ppm CO 1,05 (95%KI: 1,02 – 1,06) bzw. 1,06 (95%KI: 1,03 – 1,10) für 20 µg/m<sup>3</sup> PM<sub>10</sub> [403]. Dies wird unterstützt durch die Studie von Parker et al. [406], die einen Rückgang der Frühgeborenenrate während der Stilllegung der Stahlwerke in Utah Valley von August 1986 bis September 1987 beobachteten, in dieser Studie allerdings insbesondere für Schwangere im zweiten Trimenon (RR 0,86 (95%KI: 0,75 – 0,98)). Das Geburtsgewicht wurde durch die geringere Schadstoffbelastung während der Stilllegung nicht beeinflusst. **Eine Evidenz für luftschadstoffbedingte Totgeburten ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben**, obwohl die systematische Literaturrecherche und Metaanalyse von Siddika et al. [407] für verschiedene Luftschadstoffe einen erhöhten, aber nicht signifikanten Gesamt-Effektschätzer fanden (1,07 pro 10 ppb NO<sub>2</sub>-Anstieg (95%KI: 0,97 – 1,18), 1,02 pro 4 µg PM<sub>2,5</sub>-Anstieg (95%KI: 1,00 – 1,05)). Aufgrund der Heterogenität zwischen den 13 identifizierten Studien konnten allerdings nur zwei oder drei Studien aus den USA oder Asien in die Metaanalyse einbezogen werden. Die kürzlich publizierte Studie von Mendola et al. [408], die über 220.000 Geburten mit knapp 1.000 Totgeburten in den USA untersuchten, fanden bei einer um einen Quartilsabstand erhöhten Ozonbelastung in der Woche vor der Geburt ein erhöhtes Risiko von 1,22 (95%KI: 1,07 – 1,38), für eine erhöhte Belastung im ersten Trimenon von 1,18 (95%KI: 1,00 – 1,39) und für die gesamte Schwangerschaft von 1,39 (95%KI: 1,05 – 1,84). Die Ozonbelastung lag dabei immer unter den in den USA geltenden Grenzwerten [409]. Für die anderen Luftschadstoffe wurde kein signifikanter Effekt beobachtet, eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber CO und PM<sub>2,5</sub> wiesen Frauen mit Asthma auf. **Wie Pedersen [410] darstellt, sind aufgrund der Bedeutung für die Gesamtbevölkerung zur Beurteilung des Effektes weitere, vor allem in Bezug auf Design und Abschätzung der Schadstoffbelastung besser vergleichbare Studien notwendig**.

## Frühkindliche Lungenfunktion

Eine aktuelle Übersicht über den Einfluss der mütterlichen Schadstoffexposition auf die frühkindliche Lungenentwicklung geben die Arbeiten von Veras et al. [411] und Korten et al. [412], die insgesamt gesehen auf mögliche Effekte hinweisen. Interessant erscheint die Studie von Latzin et al. [413] an 241 reifen und gesunden Neugeborenen aus Bern. Die Neugeborenen zeigten fünf Wochen nach der Geburt eine geringfügig veränderte Ruheatmung bei einer erhöhten Belastung der Mutter mit PM<sub>10</sub>, in Bezug auf Atemfrequenz und Atemzugvolumen auch bei NO<sub>2</sub>, nicht jedoch bei O<sub>3</sub>-Belastung. Im Vergleich zur mittleren Belastung während der Schwangerschaft stieg das Atemminutenvolumen um 24,9 ml/min (95%KI: 9,3 – 40,5) pro µg/m<sup>3</sup> PM<sub>10</sub>-Belastung an, ebenso die Atemfrequenz um 1,15/min (95%KI: 0,52 – 1,77), während das Atemzugvolumen um 0,23 ml (95%KI: -0,56 – 0,10, ns) abfiel. Gleichzeitig erhöhten sich in- und expiratorische Atemstromstärken um 0,8 ml/s. Unbeeinflusst blieben FRC sowie der Lung Clearance Index (LCI) als Maß für die Ventilationshomogenität der Lunge. Das exhalierete NO (eNO) stieg um 0,98 ppb/m<sup>3</sup> (95%KI: 0,45 – 1,51) pro µg NO<sub>2</sub> oberhalb der mittleren mütterlichen Belastung an, was von den Autoren als Hinweis auf entzündliche Atemwegsprozesse gewertet wird. Die Effekte waren insbesondere mit einer Belastung im dritten Trimenon assoziiert. Jedrychowsky et al. [414-419] führten eine Reihe von Studien in Krakow durch, die eine Assoziation zwischen maternaler PM<sub>2,5</sub>-Belastung und rekurrenden bronchopulmonalen Infekten in den ersten sieben Lebensjahren des Kindes beobachteten, insbesondere bei Kindern mit Asthma (OR 2,44 für PM<sub>2,5</sub> >35 µg/m<sup>3</sup> [419]). Eine PM<sub>2,5</sub>- und PAH-Belastung der Mutter war mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, Dauer und Schwere von Wheezing-Episoden in den ersten Lebensjahren assoziiert, wobei sich der pränatale Effekt im 3. und 4. Lebensjahr nicht mehr nachweisen ließ und die postnatale PAH-Belastung des Kleinkindes von größerer Bedeutung als die pränatale war [418, 420]. In Bezug auf die Lungenfunktion wurde im Alter von 5–9 Jahren kein Einfluss auf FVC, jedoch auf FEV<sub>1</sub> (-53 ml) und FEF<sub>2575</sub> (-164 ml/s) bei pränataler PAH-Belastung im oberen Terzil (>37 ng/m<sup>3</sup>) beobachtet [416]. Vergleichbare Effekte zeigten sich für die postnatale PAH-Belastung. Ebenso wurde eine Assoziation für die PM<sub>2,5</sub>-Belastung im dritten Trimenon und der Lungenfunktion bei Fünfjährigen berichtet [417]. Auch die in Kalifornien von Mortimer et al. [421] durchgeführte Studie an 232 Kindern im Alter von 8,5 Jahren mit Asthma weist auf eine reduzierte Lungenfunktion bei pränataler NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub>- oder CO-Belastung hin. Der Einfluss war vor allem bei rauchenden Müttern, bei Kindern mit früher Asthmadiagnose bis zum Alter von zwei Jahren sowie bei afroamerikanischen Kindern zu beobachten.



Die an 620 4,5 Jahre alten Kindern aus Spanien durchgeführte Studie von Morales et al. [422] findet Assoziationen zwischen der maternalen Benzol- und NO<sub>2</sub>-Belastung und FEV<sub>1</sub>, nicht jedoch für FVC, PEF und FEF<sub>2575</sub>. Bei einer erhöhten Benzol-Belastung, vor allem während des zweiten Trimenon von 1 µg/m<sup>3</sup>, war FEV<sub>1</sub> um -51,9 ml (95%KI: -97,9 – -5,9 ml) erniedrigt, eine erhöhte NO<sub>2</sub>-Belastung von 10 µg/m<sup>3</sup> reduzierte FEV<sub>1</sub> um -17,4 ml (95%KI: 32,8 – -2,0). Etwas stärkere Effekte wurden für Kinder mit allergischen Erkrankungen beobachtet, nicht jedoch für Kinder mit Asthma oder bei Eltern mit allergischen Erkrankungen. **Insgesamt gesehen weisen die Studien auf einen möglichen Zusammenhang zwischen intrauteriner Exposition und postnataler Lungenfunktion hin, jedoch gibt es viele studienspezifische Aspekte im methodischen Ansatz, z. B. der Expositionsabschätzung, in Bezug auf die beobachteten Effekte sowie die Frage der vulnerablen Phase, die einen Vergleich erschweren. Hinzu kommt, dass die prä- und die postnatale Schadstoffbelastung häufig eng korrelieren, sodass schwer zwischen rein prä- und postnatalen Effekten differenziert werden kann [412].**

### Allergische Erkrankungen

Verschiedene Studien haben die Assoziation von pränataler Exposition und der Entstehung von allergischen Erkrankungen untersucht [423-427]. 18 Studien, zwischen 2004 und 2017 publiziert, wurden kürzlich von Hehua et al. [428] in einer systematischen Literaturrecherche und Metaanalyse zusammengeführt. Hehua et al. untersuchten den Einfluss auf die in der Regel mittels Fragebogen erhobene Inzidenz oder Lebenszeitprävalenz von Wheezing oder Asthma bei Kindern bis zum 14. Lebensjahr. Die Anzahl der Studienteilnehmer lag typischerweise bei mehreren Hundert bis Zweitausend, beinhaltete jedoch auch große Studien mit über 70.000 Teilnehmern. Die Metaanalyse der vier Studien, die die Assoziation von PM<sub>10</sub> und Asthma bis zum Alter von zehn Jahren untersuchten, zeigte eine signifikante Assoziation (OR 1,08 (95%KI: 1,05 – 1,12)), die aber in der Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss der Kinder im Alter von sechs bis zehn Jahren nicht weiterbestand (OR 1,05 (95%KI: 0,99 – 1,12)). Dies wird von den Autoren als Hinweis auf einen eher späteren Effekt gewertet. Für PM<sub>2,5</sub> (sechs Studien) wurde keine signifikante Assoziation mit Wheezing oder Asthma gefunden (OR 1,4 (95%KI: 0,97 – 2,03) bzw. OR 1,00 (95%KI: 0,97 – 1,03)). Die Assoziation zwischen der pränatalen NO<sub>2</sub>-Belastung war sowohl für Wheezing (zwei Studien, OR 1,04 (95%KI: 1,01 – 1,07)) als auch für Asthma bis zum 10. Lebensjahr (vier Studien, OR 1,07 (95%CI 1,01, 1,14)) signifikant. Ein etwas stärkere Effekt wurde für die Asthmainzidenz der ersten fünf Lebensjahre beobachtet (OR 1,12 (95%KI: 1,04 – 1,19)). Die pränatale SO<sub>2</sub>-Belastung (vier Studien) wirkte sich nicht auf die Asthmainzidenz bis zum 10. Lebensjahr aus (OR 1,02 (95%KI: 0,98 – 1,07)), jedoch auf die Inzidenz bis zum 6. Lebensjahr (OR 1,03 (95%KI: 1,02 – 1,05)). Für die PAH-Belastung und Wheezing (sechs Studien) wurde bei Ein- bis Sechsjährigen keine signifikante Assoziation beobachtet (OR 1,04 (95%KI: 0,94 – 1,15)). In einer Subgruppenanalyse wurde bei Messung der PAH-Belastung im Blut oder im Urin eher eine negative (OR 0,84 (95%KI: 0,55 – 1,28)), bei Belastungsabschätzung mittels persönlichem Monitoring eher ein positiver Trend beobachtet (OR 1,05 (95%KI: 0,97 – 1,13)). **Insgesamt gesehen deuten die Analysen einen möglichen Effekt zwischen der pränatalen Belastung und der Asthmainzidenz an, am ehesten für NO<sub>2</sub> in den ersten Lebensjahren. Zu beachten ist jedoch, wie auch in der Stellungnahme von Heinrich und Thiering [429] dargestellt, dass bei den meisten Studien eine enge Korrelation zwischen der pränatalen Schadstoffbelastung der Mutter und der postnatalen Belastung des Kindes besteht, sodass für die hier in der Kindheit betrachteten Endpunkte, Inzidenz von Wheezing und Asthma, aber auch für die im letzten Abschnitt dargestellte Lungenfunktion, eine klare Trennung zwischen prä- und postnatalen Schadstoffeffekten nur schwer möglich ist.**



## ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG

Auch wenn die Evidenz für die einzelnen biologischen Endpunkte noch sehr unterschiedlich ist, lässt sich zusammenfassend feststellen, dass der mütterliche und fetale Organismus offensichtlich durch die Luftschadstoffbelastungen negativ beeinflusst wird. Am deutlichsten ist der negative Einfluss auf das Geburtsgewicht, allerdings mit relativ geringer Effektgröße, und auf die Häufigkeit von zu geringem Geburtsgewicht, medizinisch von größerer Bedeutung, nachweisbar. Eine erhöhte Inzidenz von Schwangerschaftsbluthochdruck und Präeklampsie sowie ein erhöhter Blutdruck unterstreichen den Einfluss auf den mütterlichen Organismus. Einzelne Studien weisen auf eine Störung der Plazentafunktion, des fetalen Wachstums sowie der Schwangerschaftsdauer hin; eine abschließende Bewertung ist bei der derzeitigen Datenlage jedoch nicht möglich. Dies gilt auch für den Einfluss auf Lungenfunktion und die Entstehung allergischer Erkrankungen, wo eine Differenzierung zwischen intrauterinen und postnatalen Effekten im Säuglingsalter oder in der frühen Kindheit schwer fällt.



# Mechanismen & Biomarker

Regina Pickford, Stefan Karrasch, Holger Schulz

*Zur Erklärung adverser Effekte von Luftschadstoffen werden verschiedene, oft ineinandergreifende biologische Mechanismen diskutiert. Während grundlegende Wirkungen wie etwa die Induktion von oxidativem Stress und entzündlicher Reaktion durch zahlreiche Beobachtungen gut belegt sind, werden in toxikologischen und epidemiologischen Studien derzeit auch spezifischere Pathomechanismen wie epigenetische Effekte oder „Neuroinflammation“ untersucht.*

Grundsätzlich unterscheidet man auch bei der Betrachtung der Mechanismen und Biomarker zwischen Kurzzeit- und Langzeitstudien, die unterschiedliche Aspekte der Gesundheitseffekte und die ihnen zugrunde liegenden Mechanismen adressieren.

**Langzeitstudien** betrachten Expositionen von ein bis mehreren Jahren und fokussieren auf chronische Effekte, die beispielsweise durch eine permanent erhöhte Luftschadstoffbelastung am Wohnort bedingt sind.

**Kurzzeitstudien** untersuchen Auswirkungen einer akuten Erhöhung der Luftschadstoffbelastung im Zeitfenster von Stunden bis Tagen, die zur Auslösung eines akuten Gesundheitseffektes wie Herzinfarkt oder Exazerbation einer Lungenerkrankung führen können.

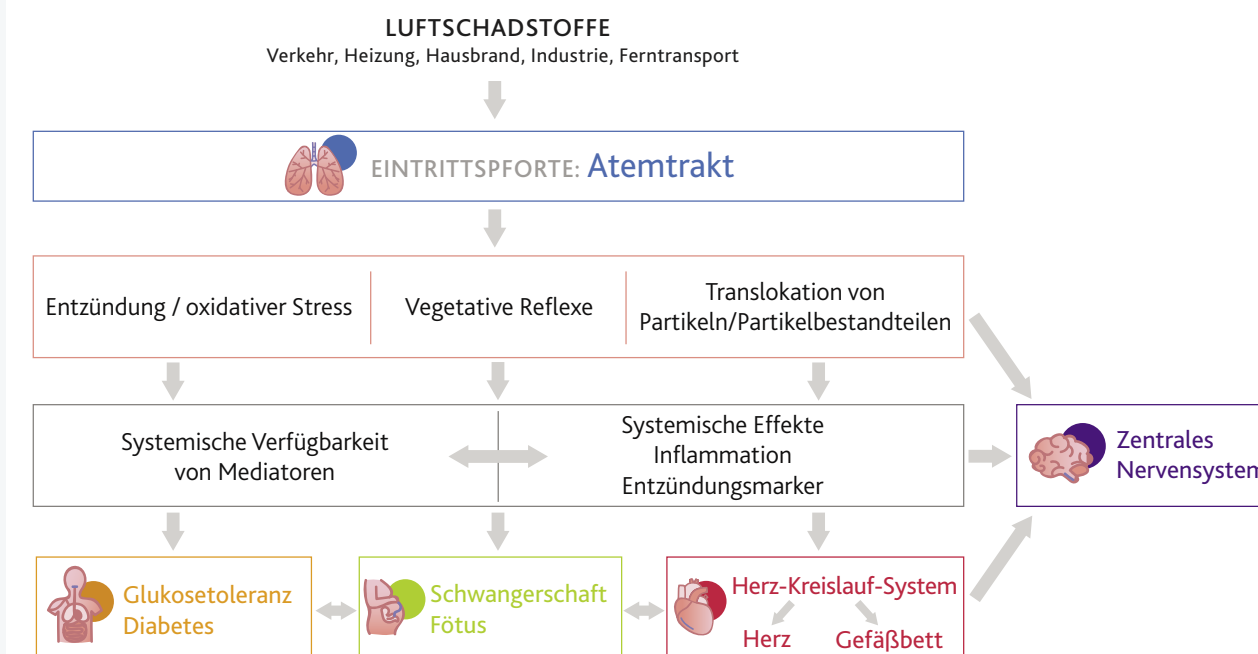
## Grundsätzliche Mechanismen

Mit der Atmung gelangen die Luftschadstoffe zunächst über die oberen Atemwege in die Lunge und werden dort im Falle von Partikeln auf dem Epithel abgelagert, wo sie lösliche Bestandteile abgeben können. Mukoziliäre Clearance und Phagozytose durch Alveolarmakrophagen sind die zentralen Reinigungsmechanismen für partikuläre Belastungen der Lunge. Gasförmige Schadstoffe werden entsprechend ihrer Wasserlöslichkeit vom Gewebe aufgenommen und entfalten dort ihre biologische Wirkung, wobei  $\text{NO}_x$  vorwiegend in den größeren Atemwegen und  $\text{O}_3$  in den peripheren Atemwegen wirkt. Die Schadstoffe können dort entzündliche Reaktionen und oxidativen Stress induzieren, was einen entscheidenden Teil ihrer pathogenen Wirkung ausmacht (**Abbildung 16**, [22, 182, 183]). Darüber hinaus können durch Reizung von z. B. Chemo- oder Irritant-Rezeptoren der Atemwege vegetative Reflexe ausgelöst werden, die zur Störung der vegetativen Balance und zu Reaktionen im zentralen Nervensystem führen können [22]. Weiterhin können Teile von Partikeln oder lösliche Bestandteile sowie ultrafeine Partikel die Blut-Luft-Schranke in den Alveolen überwinden und ins Blut gelangen. Auch können Entzündungsmediatoren aus dem Lungengewebe in die Blutbahn freigesetzt werden. Dort können beide Mechanismen zu Entzündungsreaktionen und/oder endothelialen Reaktionen im Kapillarbett der Lunge, aber auch auf systemischer Ebene führen („low-grade systemic inflammation“). In das Blut gelangte Schadstoffe erreichen über das Kreislaufsystem alle Organe und können in sehr geringem Ausmaß sogar die Blut-Hirn-Schranke oder die Plazenta-Schranke überwinden [430], damit in das zentrale Nervensystem bzw. den sich entwickelnden Fötus gelangen.



## Adverse Gesundheitseffekte von Luftschadstoffen – potentielle Mechanismen

Abbildung 16



## Zielorgan Atemtrakt

Induktion von oxidativem Stress und entzündliche Reaktionen im Atemtrakt werden als die zentralen Pathomechanismen für negative Auswirkungen von Luftschadstoffen auf die Lunge angesehen (**Abbildung 17**). Darüber hinaus werden als deren unmittelbare Folge oder als eigenständige Mechanismen eine Aktivierung vegetativer Reflexe über Lungenrezeptoren mit Bronchokonstriktion, Schädigungen des Atemwegsepithels mit Einschränkung der mukoziliären Clearance, Proteinschädigungen vor allem durch Oxidation, Alteration von zentralen Signalwegen der Zelldifferenzierung und des Wachstums (z. B. TGF- $\beta$ ) sowie eine mitochondriale Dysfunktion diskutiert. Auch eine strukturelle Umbildung der kleinen Atemwege mit Bindegewebsakkumulation und Proliferation der glatten Muskelzellen wurde im Zusammenhang mit Luftschadstoffen beobachtet [104]. Mögliche genetische und epigenetische Alterationen beinhalten die Methylierung von Genen, die z. B. an immunvermittelten Entzündungsreaktionen beteiligt sind, oder die Histon-Acetylierung von Genen, die in die Zellzyklusregulation involviert sind, sowie eine Verkürzung der Telomerlänge als Ausdruck der biologischen Alterung. Im Kapillarbett der Lunge können eine endotheliale Dysfunktion sowie eine Veränderung des Gerinnungsstatus und der endothelialen Adhäsion von Leukozyten beobachtet werden [431].

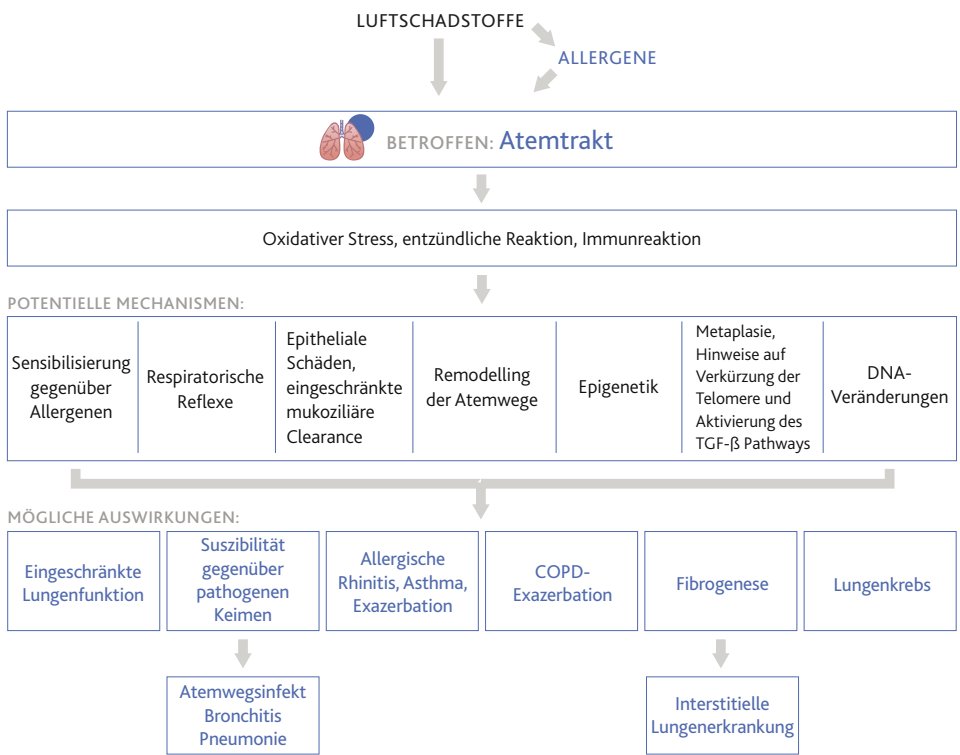
In Bezug auf spezifische biologische Endpunkte (**Abbildung 17**) werden als Ursache für die bei Luftschadstoffbelastung beobachtete eingeschränkte Lungenfunktion neben entzündlichen Reaktionen auch Störungen von Wachstumsprozessen sowie epigenetische Prozesse und strukturelle Veränderungen in der Lungenperipherie diskutiert [104]. Für den Zusammenhang zwischen Luftschadstoffen und Atemwegsinfekten/Bronchitis/Pneumonie sowie für Exazerbationen bei COPD spielen luftschadstoffinduzierte Schädigungen des Atemwegsepithels sowie eine reduzierte mukoziliäre Clearance eine Rolle, die die Belastung und Empfindlichkeit gegenüber pathogenen Keimen erhöhen [432, 433]. Auch entzündliche Reaktionen in den Atemwegen sowie oxidativer Stress verringern sowohl die physikalische Barriere als auch die Immunabwehr gegenüber pathogenen Erregern und erleichtern damit das Überwinden der epithelialen Barriere und die Persistenz von Erregern im Atemtrakt. Ähnliche Mechanismen werden für allergische Rhinitis und Asthma bronchiale diskutiert [124, 434], deren Entstehung und Exazerbation darüber hinaus auf eine verstärkte allergische Immunantwort und eine Sensibilisierung gegenüber Allergenen durch Partikel zurückzuführen ist [124, 134]. Zusätzlich hat sich gezeigt, dass einige Luftschadstoffe, häufig im Zusammenhang mit klimatischen Veränderungen, zu einem erhöhten allergischen Potential bei verschiedenen Pollenarten führen [435].



Für interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) sind die spezifischen zugrunde liegenden Mechanismen weitgehend ungeklärt. Denkbar ist eine epithelial-mesenchymale Transition, ausgelöst von einer Langzeitexposition gegenüber erhöhten Luftschadstoffkonzentrationen, mit Dysregulation der Fibrogenese und konsekutivem fibrotischem Umbau des Lungengewebes, in dem der TGF- $\beta$ -Signalweg eine zentrale Rolle spielen könnte [154]. Bei bestimmten Formen der ILD, der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF), wurden hochgradig verkürzte Telomere beobachtet, für die keine genetischen Ursachen festzustellen waren, sodass dafür Umwelteinflüsse wie Luftschadstoffe diskutiert werden [154].

Zur Entwicklung von (Lungen-)Krebs tragen Luftschadstoffe über verschiedene Wirkungspfade bei: Zum einen spielen Entzündungsreaktionen eine wichtige Rolle, da schwache chronische Entzündungen über persistierenden oxidativen Stress zu DNA-Schäden führen können. Zudem produzieren einige der induzierten pro-inflammatorischen Zytokine und Wachstumsfaktoren ein Mikromilieu im Gewebe, das Karzinogenese und Metastasierung über deren mitogene, motogene, morphogene sowie angiogene Eigenschaften fördert. [436]. Alle oben genannten Mechanismen können auch die Entstehung eines Tumors im Rahmen einer COPD begünstigen. Weitere Details können dem Kapitel „Atemwegssystem“ (S. 37–42) entnommen werden.

Abbildung 17 Auswirkungen von Luftschadstoffen auf den Atemtrakt – potentielle Mechanismen



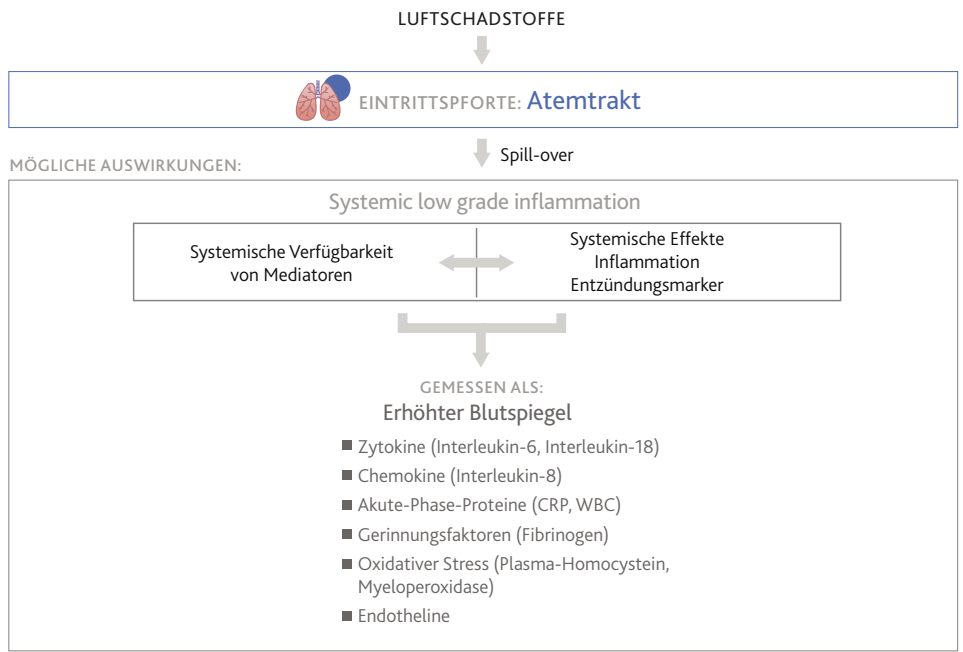
**Entzündliche Reaktion im Organismus – „low-grade systemic inflammation“**

Entzündungsreaktionen, die sich zunächst im Lungengewebe abspielen, setzen Mediatoren wie Zytokine oder Chemokine frei, die in die Blutbahn gelangen und so im ganzen Körper ihre Wirkung entfalten können („spill-over“-Effekt), etwa die Induktion der Synthese und Freisetzung von Akut-Phase-Proteinen in der Leber, darunter C-reaktives Protein (CRP), Fibrinogen oder Serum-Amyloid-A (SAA). Analog können die aus der Lunge stammenden reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS) systemisch wirksam werden und zu oxidativem Stress mit Lipid-, Protein- und DNA-Oxidation führen, messbar beispielsweise über Plasma-Homocystein [22]. Diese Veränderungen werden unter dem Bild einer subklinischen systemischen Entzündung („low-grade systemic inflammation“) zusammengefasst (Abbildung 18, [22, 437]). Neben diesem indirekten Effekt wird die direkte systemische Wirkung von Partikeln, insbesondere ultrafeinen Partikeln, oder von deren löslichen Bestandteilen nach Translokation in die Blutbahn und Interaktion mit dem Herzkreislaufsystem und mit extrapulmonalen Organen als möglicher Mechanismus für systemische Effekte diskutiert [430, 438, 439].

Akute und chronische Luftschadstoffbelastungen wurden mit erhöhten Serumspiegeln von Interleukinen (IL-1b, IL-6 und IL-8), Tumornekrosefaktor-a (TNF-a), zirkulierenden Adhäsionsmolekülen [440], CRP [441, 442], Fibrinogen, aber auch Leukozyten- oder Thrombozytenzahlen oder als Ausdruck eines erhöhten oxidativen Stresses mit erhöhten Homocysteinspiegeln oder DNA-Addukten (8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosin, (8-OHdG)) assoziiert. Dabei können der Nachweis und die Ausprägung der Effekte zwischen einzelnen Studien und Luftschadstoffen deutlich variieren [443]. Personen mit vorbestehender subklinischer Entzündung, mit leicht erhöhten CRP-Spiegeln, wie z. B. bei Diabetes oder COPD, mit Übergewicht oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen zeigen insgesamt deutlichere Reaktionen auf die Schadstoffbelastung [247, 442, 444]. Als Folge der systemischen Entzündungsreaktion oder der direkten Interaktion mit systemisch verfügbaren Partikeln oder deren Bestandteilen kann auch eine Aktivierung des Gerinnungssystems beobachtet werden, die sich z. B. in veränderten Spiegeln von Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor oder Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 äußert. Erhöhte Thrombozytenaggregation sowie Spiegel des löslichen CD-40-Liganden sprechen für eine Aktivierung der zirkulierenden Thrombozyten [445]. Vaskuläre Dysfunktion und eine über Endothelin vermittelte Vasokonstriktion sind weitere biologische Endpunkte, die mit der luftschadstoffassoziierten systemischen Entzündung in Verbindung gebracht werden [214]. Es ist pathophysiologisch naheliegend, dass diese Mechanismen, einzeln oder im Konzert, zu den epidemiologisch beobachteten Gesundheitseffekten wie dem vermehrten Auftreten von Herzinfarkt, Apoplex oder auch Blutdruckanstieg und Atherosklerose beitragen können.

Erhöhte systemische Verfügbarkeit von Mediatoren und entzündliche Reaktionen aufgrund von Luftschadstoffen aus dem Atemtrakt

Abbildung 18



### Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Die adversen Auswirkungen von Luftschadstoffen auf das Herz-Kreislauf-System lassen sich prinzipiell in drei physiologische Pfade aufteilen: Alteration der Elektrophysiologie des Herzens, der Blutdruck-/Gefäßregulation und des Blut-/Gerinnungssystems (Abbildung 19).

#### Elektrophysiologie des Herzens

Partikel und/oder die im Lungengewebe ausgelöste entzündliche Reaktion können Lungenrezeptoren wie Chemo- oder Irritant-Rezeptoren in den Atemwegen oder juxtakapilläre Rezeptoren im Alveolarbereich stimulieren, die über vegetative Reflexe die autonome Kontrolle des Herzens und damit die kardiovaskuläre Homöostase beeinträchtigen [22, 187, 305]. Diese Veränderungen der autonomen Kontrolle des Herzens können den Toleranzbereich des Herzens einschränken, damit die myokardiale Vulnerabilität erhöhen und z. B. bei kardialen Vorschädigungen bedingt durch Ischämie oder Hypertrophie zu fatalen Ereignissen führen [187]. Der Einfluss auf die autonome Kontrolle lässt sich aus verschiedenen EKG-Parametern, beispielsweise einer verminderten Herzratenvariabilität, ableiten [188]. Änderungen weiterer elektrophysiologischer Parameter wie des korrigierten QT-Intervalls, der T-Wellenamplitude oder der T-Wellenkomplexität [195, 196] sowie ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien [186, 197-202] sind Ausdruck einer veränderten myokardialen Vulnerabilität und wurden im Zusammenhang mit einer Exposition gegenüber Luftschadstoffen in verschiedenen Studien beobachtet.

#### Blutdruck, Gefäßregulation

Sowohl durch die unmittelbare Interaktion von Partikeln oder deren löslichen Bestandteilen, die über die Lunge in die Blutbahn gelangen, als auch durch die systemische Verfügbarkeit von Entzündungsmediatoren und ROS kann die vaskuläre Homöostase, insbesondere die Endothelfunktion, beeinträchtigt werden. Die endotheliale Dysfunktion äußert sich in vermehrter Vasokonstriktion aufgrund verminderter Bioverfügbarkeit von vasodilatorisch wirksamen NO und einem aktivierten, vasokonstriktorisch wirkenden Endothelin-1 System [22, 305, 446, 447]. Diese Wirkungen werden als grundlegende pathophysiologische Mechanismen für erhöhte Blutdruckwerte oder eine eingeschränkte vaskuläre Regulation bei Luftschadstoffexposition angesehen. Ein erhöhter Blutdruck ist einer der Hauptvorläufer für kardiovaskuläre Ereignisse, da über eine chronisch erhöhte Wandspannung die Genese von atherosklerotischen Prozessen gefördert wird und akute Blutdruckspitzen die Instabilität vorhandener atherosklerotischer Plaques triggern können. Nach der „Response-to-injury-Hypothese“ tragen Luftschadstoffexposition und chronische endotheliale Dysfunktion zur Bildung von atherosklerotischen Veränderungen im Gefäßbett bei. Die bei Schadstoffexposition beobachteten funktionellen und morphologischen Veränderungen im Gefäßbett, wie veränderter Knöchel-Arm-Index [258, 261, 448], erhöhte Intima-Media-Dicke der A. Carotis [263-266] oder vermehrte koronare Arterienverkalkung [269, 270], dokumentieren die Bedeutung dieser pathophysiologischen Vorgänge. Insgesamt unterstreichen die Studien den Beitrag von Luftschadstoffen bei der Genese von vaskulären Erkrankungen und dem Risiko für vaskulär getriggerte fatale Ereignisse wie Herzinfarkt oder Apoplex.

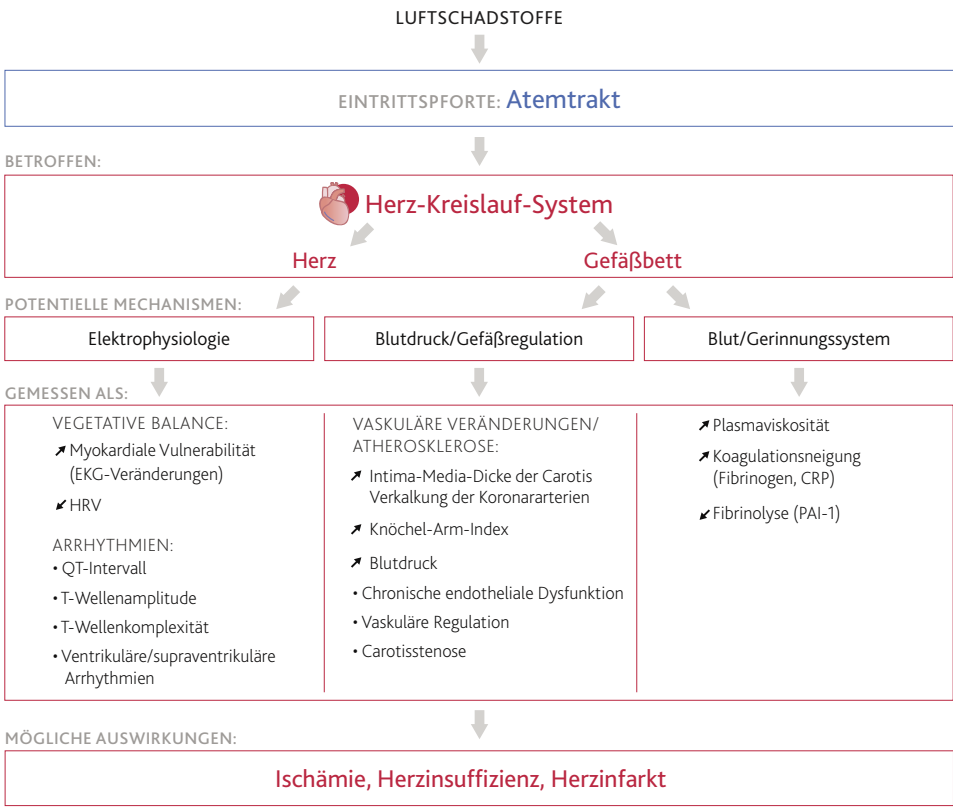
#### Blut/Gerinnungssystem

In diesem Zusammenhang muss auch die in verschiedenen Studien beobachtete gerinnungsfördernde Wirkung der Luftschadstoffexposition gesehen werden, die sich z. B. in einer erhöhten Plasmaviskosität oder erhöhten Serumspiegeln von Fibrinogen oder von-Willebrand-Faktor äußert bei gleichzeitiger Hemmung der Fibrinolyse durch erhöhte Spiegel von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1). Darüber hinaus werden vermehrt Thrombozytenaggregate und erhöhte Spiegel des CD-40-Liganden als Ausdruck der Thrombozytenaktivierung beobachtet, sodass insgesamt das Bild eines prokoagulatorischen Status entsteht [22, 305, 447, 449].

Obwohl die einzelnen luftschadstoffinduzierten Reaktionen im kardiovaskulären System in der Regel subklinisch und nicht in allen Studien nachweisbar sind, können alle der genannten kardiovaskulären Wirkungen einzeln oder im Zusammenspiel, z. B. durch erhöhten Blutdruck, Alteration der vegetativen Balance, Fortschreiten einer Atherosklerose und erhöhte Plaque-Vulnerabilität, schließlich zum Auftreten eines fatalen Ereignisses wie Arrhythmie, Herzinfarkt, Schlaganfall, Beinvenenthrombose oder Herzinsuffizienz führen, insbesondere bei Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen. Weitere Details können dem Kapitel „Herz-Kreislauf-System“ (S. 46–55) entnommen werden.

### Auswirkungen von Luftschadstoffen auf das Herz-Kreislauf-System – potentielle Mechanismen

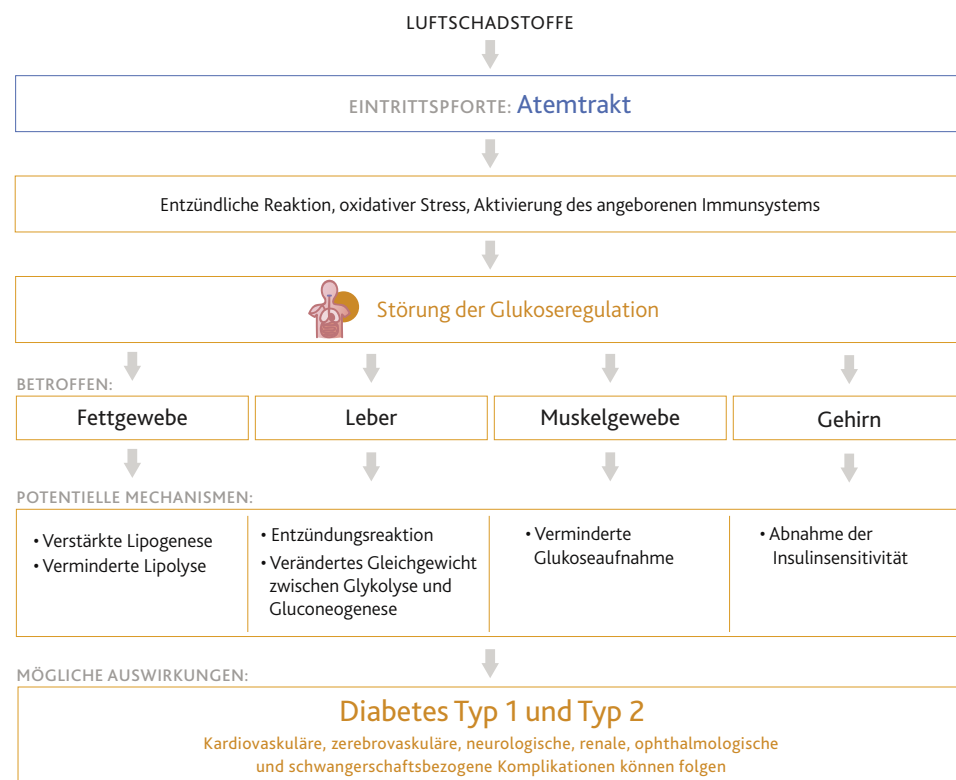
Abbildung 19



### Glukosetoleranz und Diabetes

Auch hinsichtlich der Genese einer Glukoseregulationsstörung läuft ein wichtiger möglicher Wirkungspfad über die luftschadstoffassoziierte entzündliche Reaktion und den oxidativen Stress, die beide über eine anhaltende Aktivierung der inflammatorischen Kaskade zu einer Aktivierung des adaptiven Immunsystems führen (Abbildung 21) [309, 311, 312]. In der Leber kommt es unter der Entzündungsreaktion zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen Lipolyse und Lipogenese. Auch im Fettgewebe zieht eine chronische Exposition gegenüber Feinstaubpartikeln eine verstärkte Lipogenese und eine verminderte Lipolyse nach sich. Das zentrale Nervensystem ist hauptsächlich über eine Störung der vom Hypothalamus gesteuerten Regulation der Glukosehomöostase involviert, die letztendlich zu einer abnehmenden Insulinsensitivität führt. Dadurch steigen der Glukosespiegel sowie freie Fettsäuren im Blut an [309]. Darüber hinaus fördert die im Muskelgewebe beobachtete verminderte Glukoseaufnahme höhere Glukosespiegel im Blut. Weitere Studienergebnisse zu den Mechanismen werden im Kapitel „Glukosetoleranz und Diabetes“ (S. 56–60) vorgestellt.

Abbildung 21 Zusammenhang zwischen Luftschadstoffexposition und Glukosetoleranz/Diabetes – potentielle Mechanismen

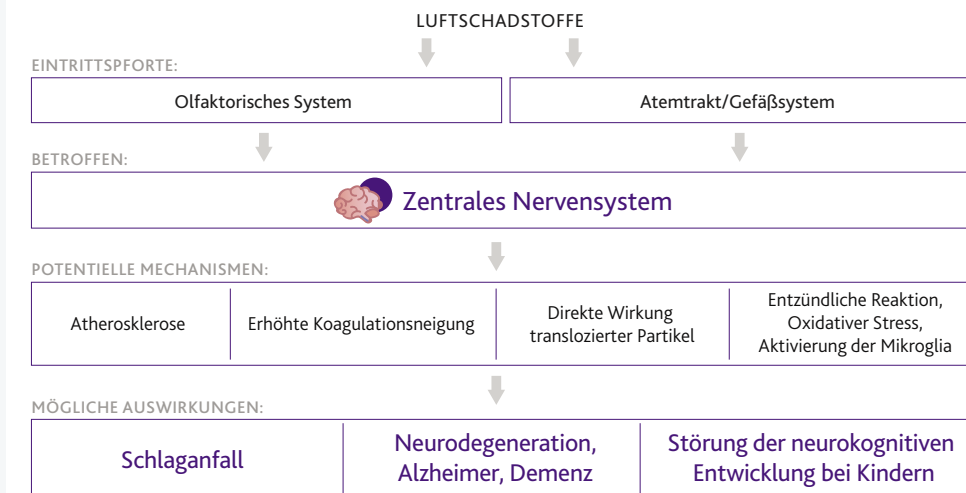


### Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem

Feinstaubpartikel, insbesondere ultrafeine Partikel, erreichen das zentrale Nervensystem über das Gefäßsystem und das olfaktorische System [357, 358]. Sie können oxidativen Stress, Entzündungen sowie eine Aktivierung der Mikroglia hervorrufen, was unter dem Begriff „Neuroinflammation“ zusammengefasst wird [357, 359, 360, 450]. Diese kann zu einer beschleunigten Neurodegeneration und Entwicklung von Demenz und Morbus Alzheimer beim Erwachsenen sowie kognitiven Störungen bei Neugeborenen und Kindern führen, die sich in der vulnerablen Phase der neurokognitiven Entwicklung befinden (Abbildung 20, [360, 366, 450, 451]). Für den ischämischen Schlaganfall wird von ähnlichen Mechanismen wie für die kardiovaskulären Effekte ausgegangen [272, 273, 277], wie vaskuläre Dysregulation mit Hypertonie, Förderung atherosklerotischer Prozesse und Induktion eines prokoagulatorischen Status, die auch eine vaskuläre Demenz bei Erwachsenen begünstigen können. Weitere Studienergebnisse zu den Mechanismen werden im Kapitel „Neurodegenerative Erkrankungen, Neurokognitive Entwicklung bei Kindern“ (S. 61–63) vorgestellt.

Auswirkungen von Luftschadstoffen auf das **zentrale Nervensystem** – potentielle Mechanismen

Abbildung 20



### Mütterlicher Organismus und kindliche Entwicklung

Für den Zusammenhang zwischen Luftschadstoffen und adversen Einflüssen auf den mütterlichen Organismus und die intrauterine Entwicklung sind die zugrunde liegenden Mechanismen kaum verstanden. Es werden ein gestörtes Plazentawachstum sowie eine gestörte Plazentafunktion, Blutdruckalterationen im maternalen Kreislauf sowie Präeklampsie der Mutter diskutiert (Abbildung 22) [384, 390, 399]. Diese können zu den beobachteten negativen Auswirkungen wie verkürzter Schwangerschaftsdauer, reduziertem Geburtsgewicht [385, 399, 403, 404], Früh- bzw. Totgeburten [403, 404, 407, 408] sowie verminderter Lungenfunktion beim Säugling und Kleinkind [411, 412] führen. Alterationen der Lungenfunktion mögen zur Prävalenz des allergischen Symptoms „Wheezing“ und der Entstehung allergischer Erkrankungen beitragen [428, 429]; die genauen Mechanismen sind aber unbekannt. Hinsichtlich der Frage, ob eine Exposition während eines bestimmten Trimenons entscheidend ist, liegen noch keine klaren Daten vor. Weitere Studienergebnisse zu den Mechanismen werden im Kapitel „Schwangerschaft und in utero Exposition“ (S. 64–69) vorgestellt.

Adverse Einflüsse von Luftschadstoffen auf den **mütterlichen Organismus** und die intrauterine Entwicklung – potentielle Mechanismen

Abbildung 22







## Literaturverzeichnis

1. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* (London, England) 2017, 390(10100):1345-1422.
2. WHO: Ambient (outdoor) air quality and health Key facts. [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health); 2018.
3. European Environment Agency: Air quality in Europe — 2017 report. <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2017>; 2017.
4. Schneider A CJ, Breitner S, Kraus U, Peters A, Diegmann V, Neunhäuserer L: Quantifizierung von umweltbedingten Krankheitslasten aufgrund der Stickstoffdioxid-Exposition in Deutschland. Umweltbundesamt 2018, 01/2018.
5. Grandjean P, Bellanger M: Calculation of the disease burden associated with environmental chemical exposures: application of toxicological information in health economic estimation. *Environmental health : a global access science source* 2017, 16(1):123.
6. Pascal M, Corso M, Chanel O, Declercq C, Badaloni C, Cesaroni G, Henschel S, Meister K, Haluza D, Martin-Olmedo P et al: Assessing the public health impacts of urban air pollution in 25 European cities: results of the Aphekom project. *The Science of the total environment* 2013, 449:390-400.
7. WHO: Ambient (outdoor) air quality and health. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>; 2018.
8. WHO: Evolution of WHO air quality guidelines: past, present and future: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2017/evolution-of-who-air-quality-guidelines-past,-present-and-future-2017>; 2017.
9. Minelli C, Wei I, Sagoo G, Jarvis D, Shaheen S, Burney P: Interactive effects of antioxidant genes and air pollution on respiratory function and airway disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2011, 173(6):603-620.
10. Whyand T, Hurst JR, Beckles M, Caplin ME: Pollution and respiratory disease: can diet or supplements help? A review. *Respir Res* 2018, 19(1):79.
11. WHO: Global health risks: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/global\\_health\\_risks/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/); 2009.
12. WHO: Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease: <http://www.who.int/phe/publications/air-pollution-global-assessment/en/>; 2016.
13. WHO: 7 million premature deaths annually linked to air pollution. <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/en/>; 2014.
14. Falcon-Rodriguez CI, Osornio-Vargas AR, Sada-Ovalle I, Segura-Medina P: Aeroparticles, Composition, and Lung Diseases. *Frontiers in immunology* 2016, 7:3.
15. Umweltbundesamt: Luftqualität 2017. <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/luftqualitaet-2017>; 2018.
16. Tsai MY, Hoek G, Eeftens M, de Hoogh K, Beelen R, Beregszaszi T, Cesaroni G, Cirach M, Cyrys J, De Nazelle A et al: Spatial variation of PM elemental composition between and within 20 European study areas--Results of the ESCAPE project. *Environment international* 2015, 84:181-192.
17. Cyrys J, Pitz M, Heinrich J, Wichmann HE, Peters A: Spatial and temporal variation of particle number concentration in Augsburg, Germany. *The Science of the total environment* 2008, 401(1-3):168-175.
18. Gurjar B, Jain A, Sharma A, Agarwal A, Gupta P, Nagpure A, Lelieveld J: Human health risks in megacities due to air pollution. *Atmospheric Environment* 2010, 44(36):4606-4613.
19. WHO: Global urban ambient outdoor air pollution database (update 2018). <http://www.who.int/airpollution/data/cities/en/>; 2018.
20. European Commission: Air quality standards. <http://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm>; 2018.
21. European Respiratory Society: Air quality and health. <https://www.ersnet.org/publications/air-quality-and-health>; 2010.
22. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA et al: Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010, 121(21):2331-2378.
23. Newby DE, on behalf of Esc Working Group on Thrombosis EAfCP, Rehabilitation, Association ESCHF, Mannucci PM, on behalf of Esc Working Group on Thrombosis EAfCP, Rehabilitation, Association ESCHF, Tell GS, on behalf of Esc Working Group on Thrombosis EAfCP et al: Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *European Heart Journal* 2015, 36(2):83-93.



24. Pope III CA, Dockery DW: Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *Journal of the air & waste management association* 2006, 56(6):709-742.
25. Rückerl R, Schneider A, Breitner S, Cyrys J, Peters A: Health effects of particulate air pollution: a review of epidemiological evidence. *Inhalation toxicology* 2011, 23(10):555-592.
26. Stanek LW, Brown JS, Stanek J, Gift J, Costa DL: Air pollution toxicology--a brief review of the role of the science in shaping the current understanding of air pollution health risks. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2011, 120 Suppl 1:S8-27.
27. Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, Balmes J, Brook RD, Cromar K, De Matteis S, Forastiere F, Forsberg B, Frampton MW et al: A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *The European respiratory journal* 2017, 49(1).
28. WHO: WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide : global update 2005: summary of risk assessment: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/69477>; 2006.
29. WHO: Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP project: final technical report: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/review-of-evidence-on-health-aspects-of-air-pollution-revihaap-project-final-technical-report>; 2013.
30. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* (London, England) 2016, 388(10053):1659-1724.
31. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, Balakrishnan K, Brunekreef B, Dandona L, Dandona R et al: Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet* (London, England) 2017, 389(10082):1907-1918.
32. Plass D, Vos T, Hornberg C, Scheidt-Nave C, Zeeb H, Krämer A: Entwicklung der Krankheitslast in Deutschland Trends in disease burden in Germany - results, implications and limitations of the Global Burden of Disease Study. *Deutsches Ärzteblatt international* 2014, 111:629-638.
33. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME): Germany - What risk factors drive the most death and disability combined? In. <http://www.healthdata.org/germany>; 2016, Abgerufen 18.10.2018.
34. Verein Deutscher Ingenieure VDI 3782 Blatt 7:2003-11 Umweltmeteorologie - Kfz-Emissionsbestimmung - Luftbeimengungen. Berlin: Beuth Verlag; 2003.
35. Umweltbundesamt: Luftschadstoffe im Überblick In. <https://www.umweltbundesamt.de/themen/luft/luftschadstoffe-im-ueberblick>; 2018, Abgerufen 20.10.2018.
36. Umweltbundesamt: Luftmessnetze der Bundesländer. In. <https://www.umweltbundesamt.de/themen/luft/messenbeobachtenueberwachen/luftmessnetze-der-bundeslaender>.
37. Heyder J: Deposition of inhaled particles in the human respiratory tract and consequences for regional targeting in respiratory drug delivery. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2004, 1(4):315-320.
38. HEI Review Panel on Ultrafine Particles: Understanding the Health Effects of Ambient Ultrafine Particles. Boston, MA, USA: Recycled Paper Printing; 2013.
39. Umweltbundesamt: Quellen der Luftschadstoff-Emissionen In. <https://www.umweltbundesamt.de/themen/luft/emissionen-von-luftschadstoffen/quellen-der-luftschadstoffe>; 2018a.
40. Umeltbundesamt: Nationale Trendtabellen für die deutsche Berichterstattung atmosphärischer Emissionen 1990 - 2016. In. [https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/361/dokumente/2018\\_02\\_14\\_em\\_entwicklung\\_in\\_d\\_trendtabelle\\_luft\\_v1.0.xlsx](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/361/dokumente/2018_02_14_em_entwicklung_in_d_trendtabelle_luft_v1.0.xlsx); 2018k, Abrufdatum 23.20.2018.
41. Umweltbundesamt: Trend der Luftschadstoff-Emissionen. In. <http://www.umweltbundesamt.de/themen/luft/emissionen-von-luftschadstoffen/trend-der-luftschadstoff-emissionen>; 2018b, Abrufdatum 15.08.2018.
42. P L, HJ A, K K, M L, JD P, W R: Some ideas about the sources of PM<sub>10</sub>. *Atmospheric Environment* 2001, 35(Suppl1):23-33.
43. Pfäfflin F: Grundlagen für die Entwicklung einer modellgestützten flächenbezogenen Beurteilung der Luftqualität. 7. Freiburger Workshop „Luftreinhaltung und Modelle“, 15. - 16.5. 2018, IVU Umwelt GmbH, Freiburg. 2018.
44. Umweltbundesamt: Trend der PM<sub>10</sub>-Jahresmittelwerte. In. <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/feinstaub-belastung#textpart-1>; 2018c, Abrufdatum 15.08.2018
45. Senatsverwaltung für Umwelt VuKS: Langfristige Entwicklung der Luftqualität, Feinstaub PM<sub>2.5</sub>. In. [https://www.berlin.de/senuvk/umwelt/luftqualitaet/de/entwicklung/lang\\_pm2\\_5.shtml](https://www.berlin.de/senuvk/umwelt/luftqualitaet/de/entwicklung/lang_pm2_5.shtml); 2018, Abrufdatum 15.08.2018.
46. Landesamt für Natur UuVN-WLN: Jahreskenngößen und Jahresberichte. In. <https://www.lanuv.nrw.de/umwelt/luft/immissionen/berichte-und-trends/jahreskenngroessen-und-jahresberichte/>; 2018, Abrufdatum 15.08.2018.



47. Landesamt für Umwelt LuG, Freistaat Sachsen: (LfULG): Luftqualität in Sachsen, Jahresbericht 2013. In: <https://publikationen.sachsen.de/bdb/artikel/22876>; 2013, Abrufdatum 15.08.2018.
48. Landesamt für Umwelt LuG, Freistaat Sachsen (LfULG): Luftqualität in Sachsen, Jahresbericht 2017. In: <https://publikationen.sachsen.de/bdb/artikel/30895>; 2017, Abrufdatum 15.08.2018.
49. Umweltbundesamt: Trend der NO<sub>2</sub>-Jahresmittelwerte. In: <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/stickstoffdioxid-belastung#textpart-1>; 2018e, [Abrufdatum 15.08.2018].
50. Umweltbundesamt: Trend der Ozonjahresmittelwerte. In: <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/ozon-belastung#textpart-3>; 2018g, Abrufdatum 15.08.2018.
51. Clemen S, Kaupp H: Zwei Jahrzehnte Rußmessungen im Berliner Luftgütemessnetz. In: Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft. edn. Edited by Kaupp H; 2018: 109 – 116.
52. German Ultrafine Aerosol Network (GUAN). In: <http://wiki.tropos.de/index.php/GUAN>; 2018.
53. Birmili W, Sun J, Weinhold K, Merkel M, Rasch F, Wiedensohler A, Bastian S, Löschau G, Schladitz A, Quass U et al: Atmospheric aerosol measurements in the German Ultrafine Aerosol Network (GUAN) - Part III: Black Carbon mass and particle number concentrations 2009-2014. Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft 2015, 11/12:479-488.
54. Umweltbundesamt: Prozentualer Anteil der Messstationen mit mehr als 35 Überschreitungen des 24-h PM<sub>10</sub>-Grenzwertes. In: <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/feinstaub-belastung#textpart-2>; 2018d, Abrufdatum 15.08.2018.
55. Umweltbundesamt: Prozentualer Anteil der Messstationen mit Überschreitung des Stickstoffdioxid-Jahresgrenzwertes. In: <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/stickstoffdioxid-belastung#textpart-2>; 2018f, Abrufdatum 15.08.2018.
56. Umweltbundesamt: Anzahl der Tage mit Überschreitungen von 180 µg/m<sup>3</sup> und 240 µg/m<sup>3</sup>. In: <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/ozon-belastung#textpart-1>; 2018h, Abrufdatum 15.08.2018.
57. Umweltbundesamt: Anzahl der Tage mit Überschreitung des Ozon-Zielwerts (120 µg/m<sup>3</sup>) zum Schutz der menschlichen Gesundheit. In: <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/ozon-belastung#textpart-2>; 2018i, Abrufdatum 15.08.2018.
58. Umweltbundesamt: Abstand der durchschnittlichen Schadstoffkonzentrationen zu WHO-Empfehlungen bzw. festgestellten Wirkungsschwellen im städtischen Hintergrund deutscher Ballungsräume. In: <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/luftbelastung-in-ballungsraeumen#textpart-1>; 2018j, Abrufdatum 15.08.2018.
59. WHO: Health risks of air pollution in Europe – HRAPIE project. New emerging risks to health from air pollution – results from the survey of experts. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/health-risks-of-air-pollution-in-europe-hrapie-project.-new-emerging-risks-to-health-from-air-pollution-results-from-the-survey-of-experts>; 2013.
60. WHO: Global Health Risks, Mortality and Burden of Disease attributable to selected major risks. In: Global Health Risks, Mortality and Burden of Disease attributable to selected major risks. World Health Organization (WHO); 2009: 4.
61. Senechal H, Visez N, Charpin D, Shahali Y, Peltre G, Biondini JP, Lhuissier F, Couderc R, Yamada O, Malrat-Domenge A et al: A Review of the Effects of Major Atmospheric Pollutants on Pollen Grains, Pollen Content, and Allergenicity. TheScientificWorldJournal 2015, 2015:940243.
62. Hornberg C, Claßen T, Steckling N, Samson R, McCall T, Tobollk M, Mekel O, Terschüren C, Schillmöller Z, Popp J et al: Quantifizierung der Auswirkungen verschiedener Umweltbelastungen auf die Gesundheit der Menschen in Deutschland unter Berücksichtigung der bevölkerungsbezogenen Expositionsermittlung (Verteilungsbasierte Analyse gesundheitlicher Auswirkungen von Umwelt-Stressoren, VegAS) 2013.
63. Zylka-Menhorn V: Luftschadstoffe Feinstäube – Winzlinge mit großer Wirkung. Deutsches Ärzteblatt 2005, 102(14):A-954 - A958.
64. Schober W, Behrendt H: Einfluss von Umweltfaktoren auf die Allergieentstehung, vol. 56; 2008.
65. Costa DL: Historical Highlights of Air Pollution Toxicology. Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology 2018, 164(1):5-8.
66. Wichmann HE: Gesundheitliche Risiken von Stickstoffdioxid im Vergleich zu Feinstaub und anderen verkehrsabhängigen Luftschadstoffen. Umwelt – Hygiene – Arbeitsmed 2018, 23(2):57-71.
67. Wichmann HE, Drexler H, Herr C, Rabe KF: Wird die gesundheitliche Bedeutung von NO<sub>2</sub> in der öffentlichen Diskussion richtig eingeschätzt? Umwelt – Hygiene – Arbeitsmed 2018, 23(2):53-55.
68. (US-EPA) USEPA: Integrated Science Assessment for Oxides of Nitrogen - Health Criteria EPA/600/R-15/068 2016:1-1148.
69. Wichmann H-E, Hans Drexler H, Herr C, Rabe KF: Wird die gesundheitliche Bedeutung von NO<sub>2</sub> in der öffentlichen Diskussion richtig eingeschätzt? . Umweltmedizin Hygiene Arbeitsmedizin 2018, 23(2).



70. Wichmann HE: Expertise zu gesundheitlichen Risiken von Stickstoffdioxid im Vergleich zu Feinstaub und anderen verkehrsabhängigen Luftschadstoffen Bewertung durch internationale Expertengruppen. Interministeriellen Arbeitsgruppe „Luftreinhaltung“ der Landesregierung Baden-Württemberg 2018:1-26.
71. Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, Andersen ZJ, Weinmayr G, Hoffmann B, Wolf K, Samoli E, Fischer P, Nieuwenhuijsen M et al: Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. Lancet (London, England) 2014, 383(9919):785-795.
72. Malsch AKF, Pinheiro JP, Krämer A, Hornberg A: Zur Bestimmung von „Environmental / Burden of Disease“ (BoD / EBD) in Deutschland. Abschlußbericht. Materialien Umwelt und Gesundheit, 65, vol. Abschlußbericht. Materialien Umwelt und Gesundheit, 65. Bielefeld: Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst (LÖGD9 NRW); 2006.
73. Prüss-Üstün A, Mathers C, Corvalán C, Woodward A: Introduction and methods: assessing the environmental burden of disease at national and local levels; 2003.
74. Claßen T: Lärm macht krank! - Gesundheitliche Wirkungen von Lärmbelastungen in Städten. Informationen zur Raumentwicklung 2013, 3:223-234.
75. Life, death, and disability in 2016 The Global burden of disease study The Lancet 2017, 390(101000):1083-1464.
76. United States Environmental Protection Agency (EPA): Integrated Science Assessment (ISA) for Oxides of Nitrogen – Health Criteria (Final Report, 2016). In: <https://cfpub.epa.gov/ncea/isa/recordisplay.cfm?deid=310879>; 2016.
77. Kettunen J, Lanki T, Tiittanen P, Aalto PP, Koskentalo T, Kulmala M, Salomaa V, Pekkanen J: Associations of fine and ultrafine particulate air pollution with stroke mortality in an area of low air pollution levels. Stroke 2007, 38(3):918-922.
78. Lanzinger S, Schneider A, Breitner S, Stafoggia M, Erzen I, Dostal M, Pastorkova A, Bastian S, Cyrus J, Zschep-pang A et al: Associations between ultrafine and fine particles and mortality in five central European cities - Results from the UFIREG study. Environment international 2016, 88:44-52.
79. Wichmann HE, Spix C, Tuch T, Wolke G, Peters A, Heinrich J, Kreyling WG, Heyder J: Daily mortality and fine and ultrafine particles in Erfurt, Germany part I: role of particle number and particle mass. Research report 2000(98):5-86; discussion 87-94.
80. Beelen R, Hoek G, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, Andersen ZJ, Weinmayr G, Hoffmann B, Wolf K, Samoli E, Fischer PH et al: Natural-cause mortality and long-term exposure to particle components: an analysis of 19 European cohorts within the multi-center ESCAPE project. Environmental health perspectives 2015, 123(6):525-533.
81. Crouse DL, Peters PA, Villeneuve PJ, Proux MO, Shin HH, Goldberg MS, Johnson M, Wheeler AJ, Allen RW, Atari DO et al: Within- and between-city contrasts in nitrogen dioxide and mortality in 10 Canadian cities; a subset of the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). Journal of exposure science & environmental epidemiology 2015, 25(5):482-489.
82. Pope CA, 3rd, Ezzati M, Dockery DW: Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. The New England journal of medicine 2009, 360(4):376-386.
83. Committee on the Medical Effects of Air Pollutants (COMEAP) Chaired by Kelly F: Associations of long-term average concentrations of nitrogen dioxide with mortality. In: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/734799/COMEAP\\_NO2\\_Report.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/734799/COMEAP_NO2_Report.pdf); 2018.
84. Bolte G, Bunge C, Hornberg C, Köckler H, Mielck A: Umweltgerechtigkeit. Chancengleichheit bei Umwelt und Gesundheit: Konzepte, Datenlage und Handlungsperspektiven. Bern: Hogrefe, vorm. Verlag Hans Huber; 2012.
85. Sacks JD, Stanek LW, Luben TJ, Johns DO, Buckley BJ, Brown JS, Ross M: Particulate matter-induced health effects: who is susceptible? Environmental health perspectives 2011, 119(4):446-454.
86. Bürkner HJ: Vulnerabilität und Resilienz – Forschungsstand und sozialwissenschaftliche Untersuchungsperspektiven. IRS-Working Paper 2010; 43 2010, Online Publikation (Zitierdatum 23.08.2018) <http://www.ecologyandsociety.org/vol12/iss1/art23>.
87. Christmann G, Ibert O, Kilper H, Moss T: Vulnerabilität und Resilienz in sozialräumlicher Perspektive. Begriffliche Klärungen und theoretischer Rahmen. Working Paper 44, Leibniz-Institut für Regionalentwicklung und Strukturplanung 2011;44 2011, Online Publikation (Zitierdatum 23.08.2018) <http://www.ecologyandsociety.org/vol12/iss1/art23>.
88. Burghardt D, Dederich M, Dziabel N: Vulnerabilität in verschiedenen Wissenschaften: Ein Überblick. Themenheft Verwundbarkeit und Widerstandskraft 2016, 39(2):19-31.



89. Riedel N, Machtoft M, Claßen T, Hornberg C, Hartlik J: Vulnerable Bevölkerungsgruppen – eine lebensweltliche Risiko- und Potenzialanalyse als Ansatz zur Konkretisierung der wirksamen Umwelt- und Gesundheitsvorsorge in umweltbezogenen Planungsprozessen und Zulassungsverfahren. UVP-report 2017, 31(2):109-117.
90. Hartlik J, Machtoft M: Gesundheit in der Umweltprüfung. In: Planung für gesundheitsfördernde Städte Forschungsberichte der ARL 08. edn. Edited by S B, H K, A R, A R. Hannover: Akademie für Raumforschung und Landesplanung; 2018.
91. Pope CA, 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD: Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *Jama* 2002, 287(9):1132-1141.
92. Brüske-Hohlfeld I, Peters A: Epidemiological Studies on Particulate Air Pollution. In: Nanotechnology, Vol 2: Environmental Aspects edn. Edited by H K. Weinheim: Wiley-VCH; 2008: 267-290.
93. Heinrich J: Feinstaub und Allergien im Kindesalter. *Umweltmedizin* 2007, 10(3):40-42.
94. Shumake KL, Sacks JD, Lee JS, Johns DO: Susceptibility of older adults to health effects induced by ambient air pollutants regulated by the European Union and the United States. *Aging clinical and experimental research* 2013, 25(1):3-8.
95. Bentayeb M, Simoni M, Baiz N, Norback D, Baldacci S, Maio S, Viegi G, Annesi-Maesano I: Adverse respiratory effects of outdoor air pollution in the elderly. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2012, 16(9):1149-1161.
96. Gibson GJ, Loddenkemper R, Sibille Y, Lundback B: *The European Lung White Book : Respiratory Health and Disease in Europe*. Sheffield European Respiratory Society; 2013.
97. Analitis A, Katsouyanni K, Dimakopoulou K, Samoli E, Nikolouloupoulos AK, Petasakis Y, Touloumi G, Schwartz J, Anderson HR, Cambra K et al: Short-term effects of ambient particles on cardiovascular and respiratory mortality. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2006, 17(2):230-233.
98. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, Gryparis A, Le Tertre A, Monopolis Y, Rossi G, Zmirou D, Ballester F, Boumghar A et al: Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2001, 12(5):521-531.
99. Gryparis A, Forsberg B, Katsouyanni K, Analitis A, Touloumi G, Schwartz J, Samoli E, Medina S, Anderson HR, Niciu EM et al: Acute effects of ozone on mortality from the „air pollution and health: a European approach“ project. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004, 170(10):1080-1087.
100. Pope CA, 3rd, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, Heath CW, Jr.: Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995, 151(3 Pt 1):669-674.
101. Int Panis L, Provost EB, Cox B, Louwies T, Laeremans M, Standaert A, Dons E, Holmstock L, Nawrot T, De Boever P: Short-term air pollution exposure decreases lung function: a repeated measures study in healthy adults. *Environ Health* 2017, 16(1):60.
102. Adam M, Schikowski T, Carsin AE, Cai Y, Jacquemin B, Sanchez M, Vierkötter A, Marcon A, Keidel D, Sugiri D et al: Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015, 45(1):38-50.
103. Bowatte G, Erbas B, Lodge CJ, Knibbs LD, Gurrin LC, Marks GB, Thomas PS, Johns DP, Giles GG, Hui J et al: Traffic-related air pollution exposure over a 5-year period is associated with increased risk of asthma and poor lung function in middle age. *Eur Respir J* 2017, 50(4).
104. Schultz ES, Litonjua AA, Melen E: Effects of Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution on Lung Function in Children. *Current allergy and asthma reports* 2017, 17(6):41.
105. Frischer T: [Effects of outdoor pollutants on the respiratory health of children]. *Wien Med Wochenschr* 2015, 165(17-18):343-346.
106. Gehring U, Gruziova O, Agius RM, Beelen R, Custovic A, Cyrus J, Eeftens M, Flexeder C, Fuertes E, Heinrich J et al: Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. *Environ Health Perspect* 2013, 121(11-12):1357-1364.
107. Barone-Adesi F, Dent JE, Dajnak D, Beevers S, Anderson HR, Kelly FJ, Cook DG, Whincup PH: Long-Term Exposure to Primary Traffic Pollutants and Lung Function in Children: Cross-Sectional Study and Meta-Analysis. *PloS one* 2015, 10(11):e0142565.
108. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, McConnell R, Kuenzli N, Lurmann F, Rappaport E et al: The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *The New England journal of medicine* 2004, 351(11):1057-1067.
109. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, Berhane K, McConnell R, Rappaport E, Chang R, Lurmann F, Gilliland F: Association of improved air quality with lung development in children. *The New England journal of medicine* 2015, 372(10):905-913.



110. Milanzi EB, Koppelman GH, Smit HA, Wijga AH, Oldenwening M, Vonk JM, Brunekreef B, Gehring U: Air pollution exposure and lung function until age 16 years: the PIAMA birth cohort study. *The European respiratory journal* 2018, 52(3).
111. Simoni M, Baldacci S, Maio S, Cerrai S, Sarno G, Viegi G: Adverse effects of outdoor pollution in the elderly. *J Thorac Dis* 2015, 7(1):34-45.
112. Xu Q, Li X, Wang S, Wang C, Huang F, Gao Q, Wu L, Tao L, Guo J, Wang W et al: Fine Particulate Air Pollution and Hospital Emergency Room Visits for Respiratory Disease in Urban Areas in Beijing, China, in 2013. *PLoS One* 2016, 11(4):e0153099.
113. DeVries R, Kriebel D, Sama S: Outdoor Air Pollution and COPD-Related Emergency Department Visits, Hospital Admissions, and Mortality: A Meta-Analysis. *COPD* 2017, 14(1):113-121.
114. Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, Tian L: Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016, 11:3079-3091.
115. Hansel NN, McCormack MC, Kim V: The Effects of Air Pollution and Temperature on COPD. *COPD* 2016, 13(3):372-379.
116. Bloemsma LD, Hoek G, Smit LAM: Panel studies of air pollution in patients with COPD: Systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2016, 151:458-468.
117. Kurmi OP, Semple S, Simkhada P, Smith WC, Ayres JG: COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010, 65(3):221-228.
118. Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C: Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2011, 66(3):232-239.
119. Sehgal M, Rizwan SA, Krishnan A: Disease burden due to biomass cooking-fuel-related household air pollution among women in India. *Glob Health Action* 2014, 7:25326.
120. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema U, Sood A: Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Semin Respir Crit Care Med* 2015, 36(3):408-421.
121. Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, Gehring U, Heinrich J, Wichmann HE, Kramer U: Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respiratory research* 2005, 6:152.
122. Cai Y, Schikowski T, Adam M, Buschka A, Carsin AE, Jacquemin B, Marcon A, Sanchez M, Vierkötter A, Al-Kanaani Z et al: Cross-sectional associations between air pollution and chronic bronchitis: an ESCAPE meta-analysis across five cohorts. *Thorax* 2014, 69(11):1005-1014.
123. Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Loft S, Sorensen M, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O: Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011, 183(4):455-461.
124. Guarnieri M, Balmes JR: Outdoor air pollution and asthma. *Lancet (London, England)* 2014, 383(9928):1581-1592.
125. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, Zheng JP, Qiu M, Zhou YX, Chen Q, Guan WJ: Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015, 10(9):e0138146.
126. Holz O, Mücke M, Paasch K, Bohme S, Timm P, Richter K, Magnussen H, Jorres RA: Repeated ozone exposures enhance bronchial allergen responses in subjects with rhinitis or asthma. *Clin Exp Allergy* 2002, 32(5):681-689.
127. Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG: Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet* 1994, 344(8939-8940):1733-1736.
128. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M: Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2017, 100:1-31.
129. Molter A, Simpson A, Berdel D, Brunekreef B, Custovic A, Cyrus J, de Jongste J, de Vocht F, Fuertes E, Gehring U et al: A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project. *Eur Respir J* 2015, 45(3):610-624.
130. Gowers AM, Cullinan P, Ayres JG, Anderson HR, Strachan DP, Holgate ST, Mills IC, Maynard RL: Does outdoor air pollution induce new cases of asthma? Biological plausibility and evidence; a review. *Respirology* 2012, 17(6):887-898.
131. Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW: Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies. *Air Quality, Atmosphere & Health* 2013, 6(1):47-56.
132. Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW: Long-term exposure to outdoor air pollution and the prevalence of asthma: meta-analysis of multi-community prevalence studies. *Air Quality, Atmosphere & Health* 2013, 6(1):57-68.
133. Fuertes E, Heinrich J: The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization. *Allergy* 2015, 70(10):1350-1351.





134. Alexis NE, Carlsten C: Interplay of air pollution and asthma immunopathogenesis: a focused review of diesel exhaust and ozone. *International immunopharmacology* 2014, 23(1):347-355.
135. Beninca E, van Boven M, Hagensaars T, van der Hoek W: Space-time analysis of pneumonia hospitalisations in the Netherlands. *PLoS One* 2017, 12(7):e0180797.
136. Neupane B, Jerrett M, Burnett RT, Marrie T, Arain A, Loeb M: Long-term exposure to ambient air pollution and risk of hospitalization with community-acquired pneumonia in older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181(1):47-53.
137. Hooper LG, Young MT, Keller JP, Szpiro AA, O'Brien KM, Sandler DP, Vedal S, Kaufman JD, London SJ: Ambient Air Pollution and Chronic Bronchitis in a Cohort of U.S. Women. *Environ Health Perspect* 2018, 126(2):027005.
138. Brugha R, Grigg J: Urban air pollution and respiratory infections. *Paediatr Respir Rev* 2014, 15(2):194-199.
139. Hertz-Picciotto I, Baker RJ, Yap PS, Dostal M, Joad JP, Lipsett M, Greenfield T, Herr CE, Benes I, Shumway RH et al: Early childhood lower respiratory illness and air pollution. *Environmental health perspectives* 2007, 115(10):1510-1518.
140. MacIntyre EA, Gehring U, Molter A, Fuertes E, Klumper C, Kramer U, Quass U, Hoffmann B, Gascon M, Brunekreef B et al: Air pollution and respiratory infections during early childhood: an analysis of 10 European birth cohorts within the ESCAPE Project. *Environ Health Perspect* 2014, 122(1):107-113.
141. Darrow LA, Klein M, Flanders WD, Mulholland JA, Tolbert PE, Strickland MJ: Air pollution and acute respiratory infections among children 0-4 years of age: an 18-year time-series study. *Am J Epidemiol* 2014, 180(10):968-977.
142. Bai L, Su X, Zhao D, Zhang Y, Cheng Q, Zhang H, Wang S, Xie M, Su H: Exposure to traffic-related air pollution and acute bronchitis in children: season and age as modifiers. *J Epidemiol Community Health* 2018, 72(5):426-433.
143. Nhung NTT, Amini H, Schindler C, Kutlar Joss M, Dien TM, Probst-Hensch N, Perez L, Kunzli N: Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies. *Environ Pollut* 2017, 230:1000-1008.
144. Jary H, Simpson H, Havens D, Manda G, Pope D, Bruce N, Mortimer K: Household Air Pollution and Acute Lower Respiratory Infections in Adults: A Systematic Review. *PLoS One* 2016, 11(12):e0167656.
145. Dherani M, Pope D, Mascarenhas M, Smith KR, Weber M, Bruce N: Indoor air pollution from unprocessed solid fuel use and pneumonia risk in children aged under five years: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2008, 86(5):390-398C.
146. Day DB, Xiang J, Mo J, Li F, Chung M, Gong J, Weschler CJ, Ohman-Strickland PA, Sundell J, Weng W et al: Association of Ozone Exposure With Cardiorespiratory Pathophysiologic Mechanisms in Healthy Adults. *JAMA Intern Med* 2017, 177(9):1344-1353.
147. Winterbottom CJ, Shah RJ, Patterson KC, Kreider ME, Panettieri RA, Jr., Rivera-Lebron B, Miller WT, Litzky LA, Penning TM, Heinlen K et al: Exposure to Ambient Particulate Matter Is Associated With Accelerated Functional Decline in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2018, 153(5):1221-1228.
148. Johansson KA, Vittinghoff E, Morisset J, Wolters PJ, Noth EM, Balmes JR, Collard HR: Air Pollution Exposure Is Associated With Lower Lung Function, but Not Changes in Lung Function, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2018.
149. Johansson KA, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG, Kim DS, Collard HR: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J* 2014, 43(4):1124-1131.
150. Sese L, Nunes H, Cottin V, Sanyal S, Didier M, Carton Z, Israel-Biet D, Crestani B, Cadranell J, Wallaert B et al: Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2018, 73(2):145-150.
151. de Jong K, Vonk JM, Zijlema WL, Stolk RP, van der Plaats DA, Hoek G, Brunekreef B, Postma DS, Boezen HM, LifeLines Cohort Study G: Air pollution exposure is associated with restrictive ventilatory patterns. *Eur Respir J* 2016, 48(4):1221-1224.
152. Conti S, Harari S, Caminati A, Zanobetti A, Schwartz JD, Bertazzi PA, Cesana G, Madotto F: The association between air pollution and the incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Northern Italy. *Eur Respir J* 2018, 51(1).
153. Sack C, Vedal S, Sheppard L, Raghu G, Barr RG, Podolanczuk A, Doney B, Hoffman EA, Gassett A, Hinckley-Stukovsky K et al: Air pollution and subclinical interstitial lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) air-lung study. *Eur Respir J* 2017, 50(6).
154. Johansson KA, Balmes JR, Collard HR: Air pollution exposure: a novel environmental risk factor for interstitial lung disease? *Chest* 2015, 147(4):1161-1167.



155. Dockery DW, Pope CA, 3rd, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG, Jr., Speizer FE: An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *The New England journal of medicine* 1993, 329(24):1753-1759.
156. Lepeule J, Laden F, Dockery D, Schwartz J: Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow-up of the Harvard Six Cities study from 1974 to 2009. *Environ Health Perspect* 2012, 120(7):965-970.
157. Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Fischer P, Schouten LJ, Armstrong B, Brunekreef B: Long-term exposure to traffic-related air pollution and lung cancer risk. *Epidemiology* 2008, 19(5):702-710.
158. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Sorensen M, Loft S, Overvad K, Tjønneland A: Lung cancer incidence and long-term exposure to air pollution from traffic. *Environ Health Perspect* 2011, 119(6):860-865.
159. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, Hoffmann B, Fischer P, Nieuwenhuijsen MJ, Brunekreef B et al: Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013, 14(9):813-822.
160. Fajersztajn L, Veras M, Barrozo LV, Saldiva P: Air pollution: a potentially modifiable risk factor for lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2013, 13(9):674-678.
161. Benbrahim-Tallaa L, Baan RA, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Loomis D, Straif K, International Agency for Research on Cancer Monograph Working G: Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *Lancet Oncol* 2012, 13(7):663-664.
162. Hamra GB, Laden F, Cohen AJ, Raaschou-Nielsen O, Brauer M, Loomis D: Lung Cancer and Exposure to Nitrogen Dioxide and Traffic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* 2015, 123(11):1107-1112.
163. Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Baan R, Mattock H, Straif K et al: The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol* 2013, 14(13):1262-1263.
164. Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, Vineis P, Forastiere F, Saldiva P, Yorifuji T et al: Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2014, 122(9):906-911.
165. Melen E, Barouki R, Barry M, Boezen HM, Hoffmann B, Krauss-Etschmann S, Koppelman GH, Forsberg B: Promoting respiratory public health through epigenetics research: an ERS Environment Health Committee workshop report. *The European respiratory journal* 2018, 51(4).
166. Dornquast C, Kroll LE, Neuhauser HK, Willich SN, Reinhold T, Busch MA: Regional Differences in the Prevalence of Cardiovascular Disease. *Deutsches Arzteblatt international* 2016, 113(42):704-711.
167. Laden F, Schwartz J, Speizer FE, Dockery DW: Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006, 173(6):667-672.
168. Sunyer J, Ballester F, Tertre AL, Atkinson R, Ayres JG, Forastiere F, Forsberg B, Vonk JM, Bisanti L, Tenias JM et al: The association of daily sulfur dioxide air pollution levels with hospital admissions for cardiovascular diseases in Europe (The Aphea-II study). *European heart journal* 2003, 24(8):752-760.
169. Samet JM, Dominici F, Zeger SL, Schwartz J, Dockery DW: The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part I: Methods and methodologic issues. *Research report 2000(94 Pt 1):5-14; discussion 75-84.*
170. Samet JM, Zeger SL, Dominici F, Currier F, Coursac I, Dockery DW, Schwartz J, Zanobetti A: The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part II: Morbidity and mortality from air pollution in the United States. *Research report 2000, 94(Pt 2):5-70; discussion 71-79.*
171. Krewski D: Evaluating the effects of ambient air pollution on life expectancy. In.: *Mass Medical Soc*; 2009.
172. Krewski DB, R.T.; Goldberg, M.S.; Hoover, K.; Siemiatycki, J.; Jarret, M.; Abrahamowicz, M.; White, W.H.: Reanalysis of the Harvard Six Cities Study and the American Cancer Society Study of Particulate Air Pollution and Mortality: A Special Report of the Institute's Particle Epidemiology Reanalysis Project. *Cambridge MA: Health Effects Institute*; 2000.
173. Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Fischer P, Schouten LJ, Jerrett M, Hughes E, Armstrong B, Brunekreef B: Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study). *Environmental health perspectives* 2008, 116(2):196-202.
174. Brunekreef B, Beelen R, Hoek G, Schouten L, Bausch-Goldbohm S, Fischer P, Armstrong B, Hughes E, Jerrett M, van den Brandt P: Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on respiratory and cardiovascular mortality in the Netherlands: the NLCS-AIR study. *Research report 2009(139):5-71; discussion 73-89.*
175. Cesaroni G, Badaloni C, Gariazzo C, Stafoggia M, Sozzi R, Davoli M, Forastiere F: Long-term exposure to urban air pollution and mortality in a cohort of more than a million adults in Rome. *Environmental health perspectives* 2013, 121(3):324-331.



176. Crouse DL, Peters PA, van Donkelaar A, Goldberg MS, Villeneuve PJ, Brion O, Khan S, Atari DO, Jerrett M, Pope CA et al: Risk of nonaccidental and cardiovascular mortality in relation to long-term exposure to low concentrations of fine particulate matter: a Canadian national-level cohort study. *Environmental health perspectives* 2012, 120(5):708-714.
177. Pinault L, Tjepkema M, Crouse DL, Weichenthal S, van Donkelaar A, Martin RV, Brauer M, Chen H, Burnett RT: Risk estimates of mortality attributed to low concentrations of ambient fine particulate matter in the Canadian community health survey cohort. *Environmental health : a global access science source* 2016, 15:18.
178. Thurston GD, Ahn J, Cromar KR, Shao Y, Reynolds HR, Jerrett M, Lim CC, Shanley R, Park Y, Hayes RB: Ambient Particulate Matter Air Pollution Exposure and Mortality in the NIH-AARP Diet and Health Cohort. *Environmental health perspectives* 2016, 124(4):484-490.
179. Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, Caracciolo B, de Faire U, Erbel R, Eiksen KT et al: Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ* 2014, 348:f7412.
180. Stafoggia M, Cesaroni G, Peters A, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, Caracciolo B, Cyrus J, de Faire U, de Hoogh K et al: Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Incidence of Cerebrovascular Events: Results from 11 European Cohorts within the ESCAPE Project. *Environmental health perspectives* 2014.
181. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, Kaufman JD: Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *The New England journal of medicine* 2007, 356(5):447-458.
182. Jerrett M, Burnett RT, Pope CA, 3rd, Ito K, Thurston G, Krewski D, Shi Y, Calle E, Thun M: Long-term ozone exposure and mortality. *The New England journal of medicine* 2009, 360(11):1085-1095.
183. Schindler C, Kunzli N, Bongard JP, Leuenberger P, Karrer W, Rapp R, Monn C, Ackermann-Liebrich U: Short-term variation in air pollution and in average lung function among never-smokers. *The Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA)*. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001, 163(2):356-361.
184. Hampel R, Breitner S, Zareba W, Kraus U, Pitz M, Geruschkat U, Belcredi P, Peters A, Schneider A, Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Study G: Immediate ozone effects on heart rate and repolarisation parameters in potentially susceptible individuals. *Occupational and environmental medicine* 2012, 69(6):428-436.
185. Ren C, O'Neill MS, Park SK, Sparrow D, Vokonas P, Schwartz J: Ambient temperature, air pollution, and heart rate variability in an aging population. *American journal of epidemiology* 2011, 173(9):1013-1021.
186. Rich DQ, Mittleman MA, Link MS, Schwartz J, Luttmann-Gibson H, Catalano PJ, Speizer FE, Gold DR, Dockery DW: Increased risk of paroxysmal atrial fibrillation episodes associated with acute increases in ambient air pollution. *Environmental health perspectives* 2006, 114(1):120.
187. Zareba W, Nomura A, Couderc JP: Cardiovascular effects of air pollution: what to measure in ECG? *Environmental health perspectives* 2001, 109 Suppl 4:533-538.
188. Electrophysiology TFOtESoCatNASoPa: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996, 93(5):1043-1065.
189. de Bruyne MC, Kors JA, Hoes AW, Klootwijk P, Dekker JM, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE: Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *American journal of epidemiology* 1999, 150(12):1282-1288.
190. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A, Basile F, Silveri NG: Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *European review for medical and pharmacological sciences* 2009, 13(4):299-307.
191. Pieters N, Plusquin M, Cox B, Kicinski M, Vangronsveld J, Nawrot TS: An epidemiological appraisal of the association between heart rate variability and particulate air pollution: a meta-analysis. *Heart* 2012, 98(15):1127-1135.
192. Chahine T, Baccarelli A, Litonjua A, Wright RO, Suh H, Gold DR, Sparrow D, Vokonas P, Schwartz J: Particulate air pollution, oxidative stress genes, and heart rate variability in an elderly cohort. *Environmental health perspectives* 2007, 115(11):1617.
193. Schwartz J, Litonjua A, Suh H, Verrier M, Zanobetti A, Syring M, Nearing B, Verrier R, Stone P, MacCallum G et al: Traffic related pollution and heart rate variability in a panel of elderly subjects. *Thorax* 2005, 60(6):455-461.
194. Rich DQ, Peters A, Schneider A, Zareba W, Breitner S, Oakes D, Wiltshire J, Kane C, Frampton M, Hampel R: Ambient and Controlled Particle Exposures as Triggers for Acute ECG Changes. Research report (Health Effects Institute) 2016(186):5-75.



195. Baja ES, Schwartz JD, Wellenius GA, Coull BA, Zanobetti A, Vokonas PS, Suh HH: Traffic-related air pollution and QT interval: modification by diabetes, obesity, and oxidative stress gene polymorphisms in the normative aging study. *Environmental health perspectives* 2010, 118(6):840-846.
196. Henneberger A, Zareba W, Iballd-Mulli A, Ruckerl R, Cyrus J, Couderc JP, Mykins B, Woelke G, Wichmann HE, Peters A: Repolarization changes induced by air pollution in ischemic heart disease patients. *Environmental health perspectives* 2005, 113(4):440-446.
197. Anderson HR, Armstrong B, Hajat S, Harrison R, Monk V, Poloniecki J, Timmis A, Wilkinson P: Air pollution and activation of implantable cardioverter defibrillators in London. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2010, 21(3):405-413.
198. Berger A, Zareba W, Schneider A, Ruckerl R, Iballd-Mulli A, Cyrus J, Wichmann HE, Peters A: Runs of ventricular and supraventricular tachycardia triggered by air pollution in patients with coronary heart disease. *Journal of occupational and environmental medicine* 2006, 48(11):1149-1158.
199. Link MS, Dockery DW: Air pollution and the triggering of cardiac arrhythmias. *Current opinion in cardiology* 2010, 25(1):16.
200. Link MS, Luttmann-Gibson H, Schwartz J, Mittleman MA, Wessler B, Gold DR, Dockery DW, Laden F: Acute exposure to air pollution triggers atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2013, 62(9):816-825.
201. Peters A, Liu E, Verrier RL, Schwartz J, Gold DR, Mittleman M, Baliff J, Oh JA, Allen G, Monahan K et al: Air pollution and incidence of cardiac arrhythmia. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2000, 11(1):11-17.
202. Zanobetti A, Coull BA, Gryparis A, Kloog I, Sparrow D, Vokonas PS, Wright RO, Gold DR, Schwartz J: Associations between arrhythmia episodes and temporally and spatially resolved black carbon and particulate matter in elderly patients. *Occupational and environmental medicine* 2014, 71(3):201-207.
203. Teng T-HK, Williams TA, Bremner A, Tohira H, Franklin P, Tonkin A, Jacobs I, Finn J: A systematic review of air pollution and incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *J Epidemiol Community Health* 2014, 68(1):37-43.
204. Raza A, Bellander T, Bero-Bedada G, Dahlquist M, Hollenberg J, Jonsson M, Lind T, Rosenqvist M, Svensson L, Ljungman PL: Short-term effects of air pollution on out-of-hospital cardiac arrest in Stockholm. *European heart journal* 2014, 35(13):861-868.
205. Kunzli N, Perez L, von Klot S, Baldassarre D, Bauer M, Basagana X, Breton C, Dratva J, Elosua R, de Faire U et al: Investigating air pollution and atherosclerosis in humans: concepts and outlook. *Progress in cardiovascular diseases* 2011, 53(5):334-343.
206. Krishnan RM, Adar SD, Szpiro AA, Jorgensen NW, Van Hee VC, Barr RG, O'Neill MS, Herrington DM, Polak JF, Kaufman JD: Vascular responses to long-and short-term exposure to fine particulate matter: MESA Air (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution). *Journal of the American College of Cardiology* 2012, 60(21):2158-2166.
207. Wilker EH, Ljungman PL, Rice MB, Kloog I, Schwartz J, Gold DR, Koutrakis P, Vita JA, Mitchell GF, Vasan RS: Relation of long-term exposure to air pollution to brachial artery flow-mediated dilation and reactive hyperemia. *American Journal of Cardiology* 2014, 113(12):2057-2063.
208. Langrish JP, Unosson J, Bosson J, Barath S, Muala A, Blackwell S, Söderberg S, Pourazar J, Megson IL, Treweeke A: Altered nitric oxide bioavailability contributes to diesel exhaust inhalation-induced cardiovascular dysfunction in man. *Journal of the American Heart Association* 2013, 2(1):e004309.
209. Mahmoudi M, Curzen N, Gallagher PJ: Atherogenesis: the role of inflammation and infection. *Histopathology* 2007, 50(5):535-546.
210. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A: Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003, 23(2):168-175.
211. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002, 105(9):1135-1143.
212. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA: The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2003, 42(7):1149-1160.
213. Vita JA: Endothelial function. *Circulation* 2011, 124(25):e906-e912.
214. Schneider A, Neas L, Herbst MC, Case M, Williams RW, Cascio W, Hinderliter A, Holguin F, Buse JB, Dungan K: Endothelial dysfunction: associations with exposure to ambient fine particles in diabetic individuals. *Environmental health perspectives* 2008, 116(12):1666.
215. O'Neill MS, Veves A, Zanobetti A, Samat JA, Gold DR, Economides PA, Horton ES, Schwartz J: Diabetes enhances vulnerability to particulate air pollution-associated impairment in vascular reactivity and endothelial function. *Circulation* 2005, 111(22):2913-2920.
216. Briet M, Collin C, Laurent S, Tan A, Azizi M, Agharazii M, Jeunemaitre X, Alhenc-Gelas F, Boutouyrie P: Endothelial function and chronic exposure to air pollution in normal male subjects. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2007, 50(5):970-976.



217. Brook RD, Brook JR, Urch B, Vincent R, Rajagopalan S, Silverman F: Inhalation of fine particulate air pollution and ozone causes acute arterial vasoconstriction in healthy adults. *Circulation* 2002, 105(13):1534-1536.
218. Holay MP, Paunikar NP, Joshi PP, Sahasrabhojney VS, Tankhiwale SR: Effect of passive smoking on endothelial function in: healthy adults. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2004, 52:114-117.
219. Howard G, Wagenknecht LE: Environmental tobacco smoke and measures of subclinical vascular disease. *Environmental health perspectives* 1999, 107 Suppl 6:837-840.
220. Kato T, Inoue T, Morooka T, Yoshimoto N, Node K: Short-term passive smoking causes endothelial dysfunction via oxidative stress in nonsmokers. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 2006, 84(5):523-529.
221. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* (London, England) 2002, 360(9349):1903-1913.
222. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, AlMazroa MA, Amann M, Anderson HR, Andrews KG: A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet* 2012, 380(9859):2224-2260.
223. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J: Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The lancet* 2005, 365(9455):217-223.
224. Brook RD, Rajagopalan S: Particulate matter, air pollution, and blood pressure. *Journal of the American Society of Hypertension* 2009, 3(5):332-350.
225. Chen H, Burnett RT, Kwong JC, Villeneuve PJ, Goldberg MS, Brook RD, van Donkelaar A, Jerrett M, Martin RV, Kopp A et al: Spatial association between ambient fine particulate matter and incident hypertension. *Circulation* 2014, 129(5):562-569.
226. Liang R, Zhang B, Zhao X, Ruan Y, Lian H, Fan Z: Effect of exposure to PM<sub>2.5</sub> on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension* 2014, 32(11):2130-2141.
227. Dvorch JT, Kannan S, Schulz AJ, Keeler GJ, Mentz G, House J, Benjamin A, Max P, Bard RL, Brook RD: Acute effects of ambient particulate matter on blood pressure: differential effects across urban communities. *Hypertension* (Dallas, Tex : 1979) 2009, 53(5):853-859.
228. Delfino RJ, Tjoa T, Gillen DL, Staimer N, Polidori A, Arhami M, Jamner L, Sioutas C, Longhurst J: Traffic-related air pollution and blood pressure in elderly subjects with coronary artery disease. *Epidemiology* (Cambridge, Mass) 2010, 21(3):396-404.
229. Ibalá-Mulli A, Stieber J, Wichmann HE, Koenig W, Peters A: Effects of air pollution on blood pressure: a population-based approach. *American journal of public health* 2001, 91(4):571-577.
230. Lin LY, Lin CY, Lin YC, Chuang KJ: The effects of indoor particles on blood pressure and heart rate among young adults in Taipei, Taiwan. *Indoor air* 2009, 19(6):482-488.
231. Urch B, Silverman F, Corey P, Brook JR, Lukic KZ, Rajagopalan S, Brook RD: Acute blood pressure responses in healthy adults during controlled air pollution exposures. *Environmental health perspectives* 2005, 113(8):1052-1055.
232. Zanobetti A, Canner MJ, Stone PH, Schwartz J, Sher D, Eagan-Bengston E, Gates KA, Hartley LH, Suh H, Gold DR: Ambient pollution and blood pressure in cardiac rehabilitation patients. *Circulation* 2004, 110(15):2184-2189.
233. Mordukhovich I, Wilker E, Suh H, Wright R, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J: Black carbon exposure, oxidative stress genes, and blood pressure in a repeated-measures study. *Environmental health perspectives* 2009, 117(11):1767-1772.
234. Jansen KL, Larson TV, Koenig JQ, Mar TF, Fields C, Stewart J, Lippmann M: Associations between health effects and particulate matter and black carbon in subjects with respiratory disease. *Environmental health perspectives* 2005, 113(12):1741-1746.
235. Madsen C, Nafstad P: Associations between environmental exposure and blood pressure among participants in the Oslo Health Study (HUBRO). *European journal of epidemiology* 2006, 21(7):485-491.
236. Harrabi I, Rondeau V, Dartigues JF, Tessier JF, Filleul L: Effects of particulate air pollution on systolic blood pressure: A population-based approach. *Environmental research* 2006, 101(1):89-93.
237. Ibalá-Mulli A, Timonen KL, Peters A, Heinrich J, Wolke G, Lanki T, Buzorius G, Kreyling WG, de Hartog J, Hoek G et al: Effects of particulate air pollution on blood pressure and heart rate in subjects with cardiovascular disease: a multicenter approach. *Environmental health perspectives* 2004, 112(3):369-377.
238. Brook RD: You are what you breathe: evidence linking air pollution and blood pressure. *Current hypertension reports* 2005, 7(6):427-434.
239. Chuang KJ, Yan YH, Chiu SY, Cheng TJ: Long-term air pollution exposure and risk factors for cardiovascular diseases among the elderly in Taiwan. *Occupational and environmental medicine* 2011, 68(1):64-68.



240. Fuks K, Moebus S, Hertel S, Viehmann A, Nonnemacher M, Dragano N, Mohlenkamp S, Jakobs H, Kessler C, Erbel R et al: Long-term urban particulate air pollution, traffic noise, and arterial blood pressure. *Environmental health perspectives* 2011, 119(12):1706-1711.
241. Lee WH, Choo JY, Son JY, Kim H: Association between long-term exposure to air pollutants and prevalence of cardiovascular disease in 108 South Korean communities in 2008-2010: A cross-sectional study. *The Science of the total environment* 2016, 565:271-278.
242. Dong GH, Qian ZM, Xaverius PK, Trevathan E, Maalouf S, Parker J, Yang L, Liu MM, Wang D, Ren WH et al: Association between long-term air pollution and increased blood pressure and hypertension in China. *Hypertension* (Dallas, Tex : 1979) 2013, 61(3):578-584.
243. Foraster M, Basagana X, Aguilera I, Rivera M, Agis D, Bouso L, Deltell A, Marrugat J, Ramos R, Sunyer J et al: Association of long-term exposure to traffic-related air pollution with blood pressure and hypertension in an adult population-based cohort in Spain (the REGICOR study). *Environmental health perspectives* 2014, 122(4):404-411.
244. Sorensen M, Hoffmann B, Hvidberg M, Kettel M, Jensen SS, Andersen ZJ, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O: Long-term exposure to traffic-related air pollution associated with blood pressure and self-reported hypertension in a Danish cohort. *Environmental health perspectives* 2012, 120(3):418-424.
245. Giorgini P, Di Giosia P, Grassi D, Rubenfire M, Brook RD, Ferri C: Air Pollution Exposure and Blood Pressure: An Updated Review of the Literature. *Current pharmaceutical design* 2016, 22(1):28-51.
246. Pitchika A, Hampel R, Wolf K, Kraus U, Cyrus J, Babisch W, Peters A, Schneider A: Long-term associations of modeled and self-reported measures of exposure to air pollution and noise at residence on prevalent hypertension and blood pressure. *Science of the Total Environment* 2017, 593:337-346.
247. Schneider A, Neas LM, Graff DW, Herbst MC, Cascio WE, Schmitt MT, Buse JB, Peters A, Devlin RB: Association of cardiac and vascular changes with ambient PM<sub>2.5</sub> in diabetic individuals. *Particle and fibre toxicology* 2010, 7:14.
248. Sorensen M, Hvidberg M, Hoffmann B, Andersen ZJ, Nordsborg RB, Lill Lund KG, Jakobsen J, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O: Exposure to road traffic and railway noise and associations with blood pressure and self-reported hypertension: a cohort study. *Environmental health : a global access science source* 2011, 10:92.
249. Foraster M, Kunzli N, Aguilera I, Rivera M, Agis D, Vila J, Bouso L, Deltell A, Marrugat J, Ramos R et al: High blood pressure and long-term exposure to indoor noise and air pollution from road traffic. *Environmental health perspectives* 2014, 122(11):1193-1200.
250. Babisch W, Wolf K, Petz M, Heinrich J, Cyrus J, Peters A: Associations between traffic noise, particulate air pollution, hypertension, and isolated systolic hypertension in adults: the KORA study. *Environmental health perspectives* 2014, 122(5):492-498.
251. Dratva J, Phuleria HC, Foraster M, Gaspoz JM, Keidel D, Kunzli N, Liu LJ, Pons M, Zemp E, Gerbase MW et al: Transportation noise and blood pressure in a population-based sample of adults. *Environmental health perspectives* 2012, 120(1):50-55.
252. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, Howard BV: Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004, 109(6):733-739.
253. Lamina C, Meisinger C, Heid IM, Löwel H, Rantner B, Koenig W, Kronenberg F: Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *European heart journal* 2006, 27(21):2580-2587.
254. Heald C, Fowkes F, Murray G, Price J: Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: systematic review. *Atherosclerosis* 2006, 189(1):61-69.
255. Collaboration ABI: Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2008, 300(2):197.
256. Mehta AJ, Zanobetti A, Koutrakis P, Mittleman MA, Sparrow D, Vokonas P, Schwartz J: Associations between short-term changes in air pollution and correlates of arterial stiffness: The Veterans Affairs Normative Aging Study, 2007–2011. *American journal of epidemiology* 2013, 179(2):192-199.
257. Lundbäck M, Mills NL, Lucking A, Barath S, Donaldson K, Newby DE, Sandström T, Blomberg A: Experimental exposure to diesel exhaust increases arterial stiffness in man. *Particle and fibre toxicology* 2009, 6(1):7.
258. Hoffmann B, Moebus S, Kröger K, Stang A, Möhlenkamp S, Dragano N, Schmermund A, Memmesheimer M, Erbel R, Jöckel K-H: Residential exposure to urban Air pollution, ankle-brachial index, and peripheral arterial disease. *Epidemiology* (Cambridge, Mass) 2009, 20(2):280-288.





259. Diez Roux AV, Auchincloss AH, Franklin TG, Raghunathan T, Barr RG, Kaufman J, Astor B, Keeler J: Long-term exposure to ambient particulate matter and prevalence of subclinical atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American journal of epidemiology* 2008, 167(6):667-675.
260. Wang Y, Wellenius GA, Hickson DA, Gjelsvik A, Eaton CB, Wyatt SB: Residential proximity to traffic-related pollution and atherosclerosis in 4 vascular beds among African-American adults: results from the Jackson Heart Study. *American journal of epidemiology* 2016:1-12.
261. Rivera M, Basagaña X, Aguilera I, Foraster M, Agis D, de Groot E, Perez L, Mendez MA, Bouso L, Targa J: Association between long-term exposure to traffic-related air pollution and subclinical atherosclerosis: the REGICOR study. *Environmental health perspectives* 2013, 121(2):223.
262. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen T-P, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM: Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *The Lancet* 2012, 379(9831):2053-2062.
263. Künzli N, Jerrett M, Mack WJ, Beckerman B, LaBree L, Gilliland F, Thomas D, Peters J, Hodis HN: Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environmental health perspectives* 2005, 113(2):201.
264. Perez L, Wolf K, Hennig F, Penell J, Basagaña X, Foraster M, Aguilera I, Agis D, Beelen R, Brunekreef B: Air pollution and atherosclerosis: a cross-sectional analysis of four European cohort studies in the ESCAPE study. *Environmental health perspectives* 2015, 123(6):597.
265. Provost EB, Madhloum N, Panis LI, De Boever P, Nawrot TS: Carotid intima-media thickness, a marker of subclinical atherosclerosis, and particulate air pollution exposure: the meta-analytical evidence. *PloS one* 2015, 10(5):e0127014.
266. Adar SD, Sheppard L, Vedal S, Polak JF, Sampson PD, Roux AV, Budoff M, Jacobs Jr DR, Barr RG, Watson K: Fine particulate air pollution and the progression of carotid intima-medial thickness: a prospective cohort study from the multi-ethnic study of atherosclerosis and air pollution. *PLoS medicine* 2013, 10(4):e1001430.
267. Hoffmann B, Moebus S, Mohlenkamp S, Stang A, Lehmann N, Dragano N, Schmermund A, Memmesheimer M, Mann K, Erbel R et al: Residential exposure to traffic is associated with coronary atherosclerosis. *Circulation* 2007, 116(5):489-496.
268. Kalsch H, Hennig F, Moebus S, Mohlenkamp S, Dragano N, Jakobs H, Memmesheimer M, Erbel R, Jockel KH, Hoffmann B: Are air pollution and traffic noise independently associated with atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study. *European heart journal* 2014, 35(13):853-860.
269. Kaufman JD, Adar SD, Barr RG, Budoff M, Burke GL, Curl CL, Daviglius ML, Roux AV, Gassett AJ, Jacobs Jr DR: Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. *The Lancet* 2016, 388(10045):696-704.
270. Newman JD, Thurston GD, Cromar K, Guo Y, Rockman CB, Fisher EA, Berger JS: Particulate air pollution and carotid artery stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2015, 65(11):1150-1151.
271. Forastiere F, Agabiti N: Assessing the link between air pollution and heart failure. *Lancet (London, England)* 2013, 382(9897):1008-1010.
272. Shah AS, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, Newby DE, Mills NL: Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2013, 382(9897):1039-1048.
273. Atkinson RW, Carey IM, Kent AJ, van Staa TP, Anderson HR, Cook DG: Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2013, 24(1):44-53.
274. Zhang LW, Chen X, Xue XD, Sun M, Han B, Li CP, Ma J, Yu H, Sun ZR, Zhao LJ et al: Long-term exposure to high particulate matter pollution and cardiovascular mortality: A 12-year cohort study in four cities in northern China. *Environ Int* 2013, 62C:41-47.
275. Wellenius GA, Yeh GY, Coull BA, Suh HH, Phillips RS, Mittleman MA: Effects of ambient air pollution on functional status in patients with chronic congestive heart failure: a repeated-measures study. *Environmental health : a global access science source* 2007, 6:26.
276. Barclay JL, Miller BG, Dick S, Dennekamp M, Ford I, Hillis GS, Ayres JG, Seaton A: A panel study of air pollution in subjects with heart failure: negative results in treated patients. *Occupational and environmental medicine* 2009, 66(5):325-334.
277. Mustafic H, Jabre P, Caussin C, Murad MH, Escolano S, Tafflet M, Perier MC, Marijon E, Vernerey D, Empana JP et al: Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2012, 307(7):713-721.
278. Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, Smeeth L: Effects of air pollution on the incidence of myocardial infarction. *Heart* 2009, 95(21):1746-1759.



279. Peters A, von Klot S, Heier M, Trentinaglia I, Hormann A, Wichmann HE, Lowel H, Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Study G: Exposure to traffic and the onset of myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2004, 351(17):1721-1730.
280. Peters A, von Klot S, Heier M, Trentinaglia I, Cyrys J, Hormann A, Hauptmann M, Wichmann HE, Lowel H: Particulate air pollution and nonfatal cardiac events. Part I. Air pollution, personal activities, and onset of myocardial infarction in a case-crossover study. *Research report* 2005(124):1-66; discussion 67-82, 141-148.
281. Forastiere F, Stafoggia M, Picciotto S, Bellander T, D'Ippoliti D, Lanki T, von Klot S, Nyberg F, Paatero P, Peters A et al: A case-crossover analysis of out-of-hospital coronary deaths and air pollution in Rome, Italy. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005, 172(12):1549-1555.
282. von Klot S, Peters A, Aalto P, Bellander T, Berglind N, D'Ippoliti D, Elosua R, Hormann A, Kulmala M, Lanki T et al: Ambient air pollution is associated with increased risk of hospital cardiac readmissions of myocardial infarction survivors in five European cities. *Circulation* 2005, 112(20):3073-3079.
283. Lanki T, Pekkanen J, Aalto P, Elosua R, Berglind N, D'Ippoliti D, Kulmala M, Nyberg F, Peters A, Picciotto S et al: Associations of traffic related air pollutants with hospitalisation for first acute myocardial infarction: the HEAPSS study. *Occupational and environmental medicine* 2006, 63(12):844-851.
284. Gardner B, Ling F, Hopke PK, Frampton MW, Utell MJ, Zareba W, Cameron SJ, Chalupa D, Kane C, Kulandhaisamy S et al: Ambient fine particulate air pollution triggers ST-elevation myocardial infarction, but not non-ST elevation myocardial infarction: a case-crossover study. *Particle and fibre toxicology* 2014, 11:1.
285. Wolf K, Schneider A, Breitner S, Meisinger C, Heier M, Cyrys J, Kuch B, von Scheidt W, Peters A, Group KS: Associations between short-term exposure to particulate matter and ultrafine particles and myocardial infarction in Augsburg, Germany. *International journal of hygiene and environmental health* 2015, 218(6):535-542.
286. Wolf K, Stafoggia M, Cesaroni G, Andersen ZJ, Beelen R, Galassi C, Hennig F, Migliore E, Penell J, Ricceri F et al: Long-term Exposure to Particulate Matter Constituents and the Incidence of Coronary Events in 11 European Cohorts. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2015, 26(4):565-574.
287. Halonen JJ, Lanki T, Yli-Tuomi T, Tiittanen P, Kulmala M, Pekkanen J: Particulate air pollution and acute cardiorespiratory hospital admissions and mortality among the elderly. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2009, 20(1):143-153.
288. Belleudi V, Faustini A, Stafoggia M, Cattani G, Marconi A, Perucci CA, Forastiere F: Impact of fine and ultrafine particles on emergency hospital admissions for cardiac and respiratory diseases. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2010, 21(3):414-423.
289. Andersen ZJ, Wahlin P, Raaschou-Nielsen O, Ketzel M, Scheike T, Loft S: Size distribution and total number concentration of ultrafine and accumulation mode particles and hospital admissions in children and the elderly in Copenhagen, Denmark. *Occupational and environmental medicine* 2008, 65(7):458-466.
290. Bhaskaran K, Hajat S, Armstrong B, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, Smeeth L: The effects of hourly differences in air pollution on the risk of myocardial infarction: case crossover analysis of the MINAP database. *BMJ* 2011, 343.
291. Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J: The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. cities. *Environmental health perspectives* 2002, 110(9):859-863.
292. Zanobetti A, Schwartz J: The effect of particulate air pollution on emergency admissions for myocardial infarction: a multicity case-crossover analysis. *Environmental health perspectives* 2005, 113(8):978-982.
293. Berglind N, Ljungman P, Möller J, Hallqvist J, Nyberg F, Rosenqvist M, Pershagen G, Bellander T: Air Pollution Exposure—A Trigger for Myocardial Infarction? *International journal of environmental research and public health* 2010, 7(4):1486.
294. Tonne C, Melly S, Mittleman M, Coull B, Goldberg R, Schwartz J: A case-control analysis of exposure to traffic and acute myocardial infarction. *Environmental health perspectives* 2007, 115(1):53-57.
295. Nawrot TS, Perez L, Kunzli N, Munters E, Nemery B: Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet (London, England)* 2011, 377(9767):732-740.
296. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C et al: Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017, 135(10):e146-e603.
297. Robert Koch-Institut: Gesundheit in Deutschland. [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile); 2015.
298. Ljungman PL, Mittleman MA: Ambient air pollution and stroke. *Stroke* 2014, 45(12):3734-3741.
299. Wang Y, Eliot MN, Wellenius GA: Short-term changes in ambient particulate matter and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association* 2014, 3(4).
300. Shah AS, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, Langrish JP, Newby DE, Mills NL: Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015, 350:h1295.



301. Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA: Air pollution and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic stroke among medicare beneficiaries. *Stroke* 2005, 36(12):2549-2553.
302. Wellenius GA, Burger MR, Coull BA, Schwartz J, Suh HH, Koutrakis P, Schlaug G, Gold DR, Mittleman MA: Ambient air pollution and the risk of acute ischemic stroke. *Archives of internal medicine* 2012, 172(3):229-234.
303. O'Donnell MJ, Fang J, Mittleman MA, Kapral MK, Wellenius GA, Investigators of the Registry of Canadian Stroke N: Fine particulate air pollution (PM<sub>2.5</sub>) and the risk of acute ischemic stroke. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2011, 22(3):422-431.
304. Stafoggia M, Cesaroni C, Peters A, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, Caracciolo B, Cyrus J, de Faire U, de Hoogh K et al: Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: results from 11 European cohorts within the ESCAPE project. *Environmental health perspectives* 2014, 122(9):919-925.
305. Lee KK, Miller MR, Shah ASV: Air Pollution and Stroke. *Journal of stroke* 2018, 20(1):2-11.
306. Mostofsky E, Wilker EH, Schwartz J, Zanobetti A, Gold DR, Wellenius GA, Mittleman MA: Short-term changes in ambient temperature and risk of ischemic stroke. *Cerebrovascular diseases extra* 2014, 4(1):9-18.
307. International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas. 2017, 8th edn:1-150.
308. Zanobetti A, Schwartz J: Cardiovascular damage by airborne particles: are diabetics more susceptible? *Epidemiology* 2002, 13(5):588-592.
309. Rao X, Patel P, Puett R, Rajagopalan S: Air pollution as a risk factor for type 2 diabetes. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2015, 143(2):231-241.
310. Butalia S, Kaplan GG, Khokhar B, Rabi DM: Environmental risk factors and type 1 diabetes: past, present, and future. *Canadian journal of diabetes* 2016, 40(6):586-593.
311. Münzel T, Sørensen M, Gori T, Schmidt FP, Rao X, Brook J, Chen LC, Brook RD, Rajagopalan S: Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part I—epidemiologic evidence supporting a role for noise and air pollution and effects of mitigation strategies. *European Heart Journal* 2017, 38(8):550-556.
312. Franklin BA, Brook R, Arden Pope C, 3rd: Air pollution and cardiovascular disease. *Current problems in cardiology* 2015, 40(5):207-238.
313. Sade MY, Kloog I, Liberty IF, Katra I, Novack L, Novack V: Air Pollution and Serum Glucose Levels: A Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2015, 94(27):e1093.
314. Peng C, Bind MC, Colicino E, Kloog I, Byun HM, Cantone L, Trevisi L, Zhong J, Brennan K, Dereix AE et al: Particulate Air Pollution and Fasting Blood Glucose in Nondiabetic Individuals: Associations and Epigenetic Mediation in the Normative Aging Study, 2000-2011. *Environ Health Perspect* 2016, 124(11):1715-1721.
315. Lucht SA, Hennig F, Matthiessen C, Ohlwein S, Icks A, Moebus S, Jockel KH, Jakobs H, Hoffmann B: Air Pollution and Glucose Metabolism: An Analysis in Non-Diabetic Participants of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Environ Health Perspect* 2018, 126(4):047001.
316. Cai Y, Hansell AL, Blangiardo M, Burton PR, BioShaRe, de Hoogh K, Doiron D, Fortier I, Gulliver J, Hveem K et al: Long-term exposure to road traffic noise, ambient air pollution, and cardiovascular risk factors in the HUNT and lifelines cohorts. *European Heart Journal* 2017, 38(29):2290-2296.
317. Wolf K, Popp A, Schneider A, Breitner S, Hampel R, Rathmann W, Herder C, Roden M, Koenig W, Meisinger C et al: Association Between Long-Term Exposure to Air Pollution and Biomarkers Related to Insulin Resistance, Subclinical Inflammation and Adipokines. *Diabetes* 2016.
318. Liu C, Yang C, Zhao Y, Ma Z, Bi J, Liu Y, Meng X, Wang Y, Cai J, Chen R et al: Associations between long-term exposure to ambient particulate air pollution and type 2 diabetes prevalence, blood glucose and glycosylated hemoglobin levels in China. *Environ Int* 2016, 92-93:416-421.
319. Honda T, Pun VC, Manjourides J, Suh H: Associations between long-term exposure to air pollution, glycosylated hemoglobin and diabetes. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2017, 220(7):1124-1132.
320. Tamayo T, Rathmann W, Stahl-Pehe A, Landwehr S, Sugiri D, Krämer U, Hermann J, Holl RW, Rosenbauer J: No adverse effect of outdoor air pollution on HbA1c in children and young adults with type 1 diabetes. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2016, 219(4):349-355.
321. Lanzinger S, Rosenbauer J, Sugiri D, Schikowski T, Treiber B, Klee D, Rathmann W, Holl RW: Impact of long-term air pollution exposure on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: results from the DPV registry. *Diabetologia* 2018.
322. Michalska M, Bartoszewicz M, Waz P, Kozaczuk S, Ben-Skowronek I, Zorena K: PM<sub>10</sub> concentration and microbiological assessment of air in relation to the number of acute cases of type 1 diabetes mellitus in the Lubelskie Voivodeship. Preliminary report. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism* 2017, 23(2):70-76.
323. Di Ciaula A: Type 1 diabetes in paediatric age in Apulia (Italy): Incidence and associations with outdoor air pollutants. *Diabetes research and clinical practice* 2016, 111:36-43.



324. Beyerlein A, Krasmann M, Thiering E, Kusian D, Markevych I, D'Orlando O, Warncke K, Jochner S, Heinrich J, Ziegler AG: Ambient air pollution and early manifestation of type 1 diabetes. *Epidemiology* 2015, 26(3):e31-32.
325. Hathout EH, Beeson WL, Nahab F, Rabadi A, Thomas W, Mace JW: Role of exposure to air pollutants in the development of type 1 diabetes before and after 5 yr of age. *Pediatric diabetes* 2002, 3(4):184-188.
326. Eze IC, Hemkens LG, Bucher HC, Hoffmann B, Schindler C, Kunzli N, Schikowski T, Probst-Hensch NM: Association between ambient air pollution and diabetes mellitus in Europe and North America: systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2015, 123(5):381-389.
327. Thiering E, Heinrich J: Epidemiology of air pollution and diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2015, 26(7):384-394.
328. Dendup T, Feng X, Clingan S, Astell-Burt T: Environmental Risk Factors for Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health* 2018, 15(1).
329. Bai L, Chen H, Hatzopoulou M, Jerrett M, Kwong JC, Burnett RT, van Donkelaar A, Copes R, Martin RV, Van Ryswyk K et al: Exposure to Ambient Ultrafine Particles and Nitrogen Dioxide and Incident Hypertension and Diabetes. *Epidemiology* 2018, 29(3):323-332.
330. Renzi M, Cerza F, Gariazzo C, Agabiti N, Cascini S, Di Domenicantonio R, Davoli M, Forastiere F, Cesaroni G: Air pollution and occurrence of type 2 diabetes in a large cohort study. *Environment International* 2018, 112:68-76.
331. Jerrett M, Brook R, White LF, Burnett RT, Yu J, Su JG, Seto E, Marshall JD, Palmer JR, Rosenberg L et al: Ambient ozone and incident diabetes: A prospective analysis in a large cohort of African American women. *Environment International* 2017, 102:42-47.
332. Eze IC, Foraster M, Schaffner E, Vienneau D, Heritier H, Rudzik F, Thiesse L, Pieren R, Imboden M, von Eckardstein A et al: Long-term exposure to transportation noise and air pollution in relation to incident diabetes in the SAPALDIA study. *International journal of epidemiology* 2017, 46(4):1115-1125.
333. Orioli R, Cremona G, Ciancarella L, Solimini AG: Association between PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> and self-reported diabetes in Italy: A cross-sectional, ecological study. *PloS one* 2018, 13(1):e0191112.
334. Honda T, Pun VC, Manjourides J, Suh H: Associations between long-term exposure to air pollution, glycosylated hemoglobin and diabetes. *Int J Hyg Environ Health* 2017, 220(7):1124-1132.
335. Eze IC, Schaffner E, Fischer E, Schikowski T, Adam M, Imboden M, Tsai M, Carballo D, von Eckardstein A, Kunzli N et al: Long-term air pollution exposure and diabetes in a population-based Swiss cohort. *Environ Int* 2014, 70:95-105.
336. Strak M, Janssen N, Beelen R, Schmitz O, Vaartjes I, Karssen D, van den Brink C, Bots ML, Dijst M, Brunekreef B et al: Long-term exposure to particulate matter, NO<sub>2</sub> and the oxidative potential of particulates and diabetes prevalence in a large national health survey. *Environ Int* 2017, 108:228-236.
337. Li Y, Lane KJ, Corlin L, Patton AP, Durant JL, Thanikachalam M, Woodin M, Wang M, Brugge D: Association of Long-Term Near-Highway Exposure to Ultrafine Particles with Cardiovascular Diseases, Diabetes and Hypertension. *International journal of environmental research and public health* 2017, 14(5).
338. O'Donovan G, Chudasama Y, Grocock S, Leigh R, Dalton AM, Gray LJ, Yates T, Edwards C, Hill S, Henson J et al: The association between air pollution and type 2 diabetes in a large cross-sectional study in Leicester: The CHAMPIONS Study. *Environ Int* 2017, 104:41-47.
339. Brook RD, Xu X, Bard RL, Dvonch JT, Morishita M, Kaciroti N, Sun Q, Harkema J, Rajagopalan S: Reduced metabolic insulin sensitivity following sub-acute exposures to low levels of ambient fine particulate matter air pollution. *Sci Total Environ* 2013, 448:66-71.
340. Thiering E, Cyrus J, Kratzsch J, Meisinger C, Hoffmann B, Berdel D, von Berg A, Koletzko S, Bauer CP, Heinrich J: Long-term exposure to traffic-related air pollution and insulin resistance in children: results from the GINIplus and LISAPlus birth cohorts. *Diabetologia* 2013, 56(8):1696-1704.
341. Toledo-Corral CM, Alderete TL, Habre R, Berhane K, Lurmann FW, Weigensberg MJ, Goran MI, Gilliland FD: Effects of air pollution exposure on glucose metabolism in Los Angeles minority children. *Pediatric obesity* 2018, 13(1):54-62.
342. Kim JH, Hong YC: GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and associations between air pollutants and markers of insulin resistance in elderly Koreans. *Environ Health Perspect* 2012, 120(10):1378-1384.
343. Chen Z, Salam MT, Toledo-Corral C, Watanabe RM, Xiang AH, Buchanan TA, Habre R, Bastain TM, Lurmann F, Wilson JP et al: Ambient Air Pollutants Have Adverse Effects on Insulin and Glucose Homeostasis in Mexican Americans. *Diabetes care* 2016, 39(4):547-554.
344. Brook RD, Sun Z, Brook JR, Zhao X, Ruan Y, Yan J, Mukherjee B, Rao X, Duan F, Sun L et al: Extreme Air Pollution Conditions Adversely Affect Blood Pressure and Insulin Resistance: The Air Pollution and Cardiometabolic Disease Study. *Hypertension* 2016, 67(1):77-85.



345. Fleisch AF, Gold DR, Rifas-Shiman SL, Koutrakis P, Schwartz JD, Kloog I, Melly S, Coull BA, Zanobetti A, Gillman MW et al: Air pollution exposure and abnormal glucose tolerance during pregnancy: the project Viva cohort. *Environ Health Perspect* 2014, 122(4):378-383.
346. Fleisch AF, Kloog I, Luttmann-Gibson H, Gold DR, Oken E, Schwartz JD: Air pollution exposure and gestational diabetes mellitus among pregnant women in Massachusetts: a cohort study. *Environmental health : a global access science source* 2016, 15:40.
347. Hu H, Ha S, Henderson BH, Warner TD, Roth J, Kan H, Xu X: Association of atmospheric particulate matter and ozone with gestational diabetes mellitus. *Environ Health Perspect* 2015, 123(9):853-859.
348. Lu MC, Wang P, Cheng TJ, Yang CP, Yan YH: Association of temporal distribution of fine particulate matter with glucose homeostasis during pregnancy in women of Chiayi City, Taiwan. *Environ Res* 2017, 152:81-87.
349. Malmqvist E, Jakobsson K, Tinnerberg H, Rignell-Hydbom A, Rylander L: Gestational diabetes and preeclampsia in association with air pollution at levels below current air quality guidelines. *Environ Health Perspect* 2013, 121(4):488-493.
350. Robledo CA, Mendola P, Yeung E, Mannisto T, Sundaram R, Liu D, Ying Q, Sherman S, Grantz KL: Preconception and early pregnancy air pollution exposures and risk of gestational diabetes mellitus. *Environ Res* 2015, 137:316-322.
351. World Health Organization: The World Health Organisation Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope: World Health Organization; 2001.
352. World Health Organization: World Health Organization and Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority. 2012:112.
353. Bruvik FK, Ulstein ID, Ranhoff AH, Engedal K: The Quality of Life of People with Dementia and Their Family Carers. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2012, 34(1):7-14.
354. Rothgang H, Iwansky S, Müller R, Sauer S, Unger R: BARMER GEK Pflegereport. Schwerpunktthema: Demenz und Pflege. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Bd 5 2010.
355. Wu Y, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MMB, Skoog I, Brayne C: Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *The Lancet Neurology* 2016, 15(1):116-124.
356. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C: Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014, 13(8):788-794.
357. Heusinkveld HJ, Wahle T, Campbell A, Westerink RHS, Tran L, Johnston H, Stone V, Cassee FR, Schins RPF: Neurodegenerative and neurological disorders by small inhaled particles. *Neurotoxicology* 2016, 56:94-106.
358. Costa LG, Cole TB, Coburn J, Chang YC, Dao K, Roque P: Neurotoxicants are in the air: convergence of human, animal, and in vitro studies on the effects of air pollution on the brain. *BioMed research international* 2014, 2014:736385.
359. Block ML, Elder A, Auten RL, Bilbo SD, Chen H, Chen JC, Cory-Slechta DA, Costa D, Diaz-Sanchez D, Dorman DC et al: The outdoor air pollution and brain health workshop. *Neurotoxicology* 2012, 33(5):972-984.
360. Calderon-Garciduenas L, Reynoso-Robles R, Vargas-Martinez J, Gomez-Maqueo-Chew A, Perez-Guille B, Mukherjee PS, Torres-Jardon R, Perry G, Gonzalez-Maciel A: Prefrontal white matter pathology in air pollution exposed Mexico City young urbanites and their potential impact on neurovascular unit dysfunction and the development of Alzheimer's disease. *Environmental research* 2016, 146:404-417.
361. Calderon-Garciduenas L, Azzarelli B, Acuna H, Garcia R, Gambling TM, Osnaya N, Monroy S, MR DELT, Carson JL, Villarreal-Calderon A et al: Air pollution and brain damage. *Toxicol Pathol* 2002, 30(3):373-389.
362. Calderon-Garciduenas L, Maronpot RR, Torres-Jardon R, Henriquez-Roldan C, Schoonhoven R, Acuna-Ayala H, Villarreal-Calderon A, Nakamura J, Fernando R, Reed W et al: DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration. *Toxicol Pathol* 2003, 31(5):524-538.
363. Calderon-Garciduenas L, Mora-Tiscareno A, Melo-Sanchez G, Rodriguez-Diaz J, Torres-Jardon R, Styner M, Mukherjee PS, Lin W, Jewells V: A Critical Proton MR Spectroscopy Marker of Alzheimer's Disease Early Neurodegenerative Change: Low Hippocampal NAA/Cr Ratio Impacts APOE varepsilon4 Mexico City Children and Their Parents. *J Alzheimers Dis* 2015, 48(4):1065-1075.
364. Maher BA, Ahmed IA, Karloukovski V, MacLaren DA, Foulds PG, Allsop D, Mann DM, Torres-Jardon R, Calderon-Garciduenas L: Magnetite pollution nanoparticles in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2016, 113(39):10797-10801.
365. Calderon-Garciduenas L, Mora-Tiscareno A, Styner M, Gomez-Garza G, Zhu H, Torres-Jardon R, Carlos E, Solorio-Lopez E, Medina-Cortina H, Kavanaugh M et al: White matter hyperintensities, systemic inflammation, brain growth, and cognitive functions in children exposed to air pollution. *J Alzheimers Dis* 2012, 31(1):183-191.



366. Allen JL, Oberdorster G, Morris-Schaffer K, Wong C, Klocke C, Sobolewski M, Conrad K, Mayer-Proschel M, Cory-Slechta DA: Developmental neurotoxicity of inhaled ambient ultrafine particle air pollution: Parallels with neuropathological and behavioral features of autism and other neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology* 2017, 59:140-154.
367. Hoffmann B, Weinmayr G, Hennig F, Fuks K, Moebus S, Weimar C, Dragano N, Hermann DM, Kalsch H, Mahabadi AA et al: Air quality, stroke, and coronary events: results of the Heinz Nixdorf Recall Study from the Ruhr Region. *Dtsch Arztebl Int* 2015, 112(12):195-201.
368. Fuks KB, Weinmayr G, Basagaña X, Gruzieva O, Hampel R, Oftedal B, Sørensen M, Wolf K, Aamodt G, Aasvang GM: Long-term exposure to ambient air pollution and traffic noise and incident hypertension in seven cohorts of the European study of cohorts for air pollution effects (ESCAPE). *European heart journal* 2016, 38(13):983-990.
369. Sunyer J, Esnaola M, Alvarez-Pedrerol M, Fors J, Rivas I, Lopez-Vicente M, Suades-Gonzalez E, Foraster M, Garcia-Esteban R, Basagana X et al: Association between traffic-related air pollution in schools and cognitive development in primary school children: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2015, 12(3):e1001792.
370. Gatto NM, Henderson VW, Hodis HN, St John JA, Lurmann F, Chen JC, Mack WJ: Components of air pollution and cognitive function in middle-aged and older adults in Los Angeles. *Neurotoxicology* 2014, 40:1-7.
371. Ranft U, Schikowski T, Sugiri D, Krutmann J, Krämer U: Long-term exposure to traffic-related particulate matter impairs cognitive function in the elderly. *Environ Res* 2009, 109(8):1004-1011.
372. Power MC, Weisskopf MG, Alexeeff SE, Coull BA, Spiro A, 3rd, Schwartz J: Traffic-related air pollution and cognitive function in a cohort of older men. *Environ Health Perspect* 2011, 119(5):682-687.
373. Wellenius GA, Boyle LD, Coull BA, Milberg WP, Gryparis A, Schwartz J, Mittleman MA, Lipsitz LA: Residential proximity to nearest major roadway and cognitive function in community-dwelling seniors: results from the MOBILIZE Boston Study. *J Am Geriatr Soc* 2012, 60(11):2075-2080.
374. Tzivian L, Dlugaj M, Winkler A, Weinmayr G, Hennig F, Fuks KB, Vossoughi M, Schikowski T, Weimar C, Erbel R: Long-term air pollution and traffic noise exposures and mild cognitive impairment in older adults: a cross-sectional analysis of the Heinz Nixdorf recall study. *Environmental health perspectives* 2016, 124(9):1361.
375. Clifford A, Lang L, Chen R, Anstey KJ, Seaton A: Exposure to air pollution and cognitive functioning across the life course—A systematic literature review. *Environ Res* 2016, 147:383-398.
376. Tzivian L, Dlugaj M, Winkler A, Weinmayr G, Hennig F, Fuks KB, Vossoughi M, Schikowski T, Weimar C, Erbel R et al: Long-term air pollution and traffic noise exposures and mild cognitive impairment in older adults: a cross-sectional analysis of the Heinz Nixdorf Recall study. *Environ Health Perspect* 2016, 124(9):1361-1368.
377. Chen CY, Hung HJ, Chang KH, Hsu CY, Muo CH, Tsai CH, Wu TN: Long-term exposure to air pollution and the incidence of Parkinson's disease: A nested case-control study. *PLoS One* 2017, 12(8):e0182834.
378. Chen H, Kwong JC, Copes R, Hystad P, van Donkelaar A, Tu K, Brook JR, Goldberg MS, Martin RV, Murray BJ et al: Exposure to ambient air pollution and the incidence of dementia: A population-based cohort study. *Environ Int* 2017, 108:271-277.
379. Kioumourtoglou MA, Schwartz JD, Weisskopf MG, Melly SJ, Wang Y, Dominici F, Zanobetti A: Long-term PM<sub>2.5</sub> Exposure and Neurological Hospital Admissions in the Northeastern United States. *Environ Health Perspect* 2016, 124(1):23-29.
380. Oudin A, Forsberg B, Adolfsson AN, Lind N, Modig L, Nordin M, Nordin S, Adolfsson R, Nilsson LG: Traffic-Related Air Pollution and Dementia Incidence in Northern Sweden: A Longitudinal Study. *Environ Health Perspect* 2016, 124(3):306-312.
381. Wu Y, Lin Y-C, Yu H-L, Chen J-H, Chen T-F, Sun Y, Wen L-L, Yip P-K, Chu Y-M, Chen Y-C: Association between air pollutants and dementia risk in the elderly. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 2015, 1(2):220-228.
382. Chang KH, Chang MY, Muo CH, Wu TN, Chen CY, Kao CH: Increased risk of dementia in patients exposed to nitrogen dioxide and carbon monoxide: a population-based retrospective cohort study. *PLoS One* 2014, 9(8):e103078.
383. Jung CR, Lin YT, Hwang BF: Ozone, particulate matter, and newly diagnosed Alzheimer's disease: a population-based cohort study in Taiwan. *J Alzheimers Dis* 2015, 44(2):573-584.
384. Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sorensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, Raaschou-Nielsen O, Dadvand P: Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2014, 64(3):494-500.
385. Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C, Aguilera I, Andersen AM, Ballester F, Beelen RM, Chatzi L, Cirach M, Danileviciute A et al: Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *The Lancet Respiratory medicine* 2013, 1(9):695-704.





386. Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U, Spengler J, Mroz E, Flak E, Stigter L, Majewska R, Kaim I, Sowa A et al: Prohypertensive effect of gestational personal exposure to fine particulate matter. Prospective cohort study in non-smoking and non-obese pregnant women. *Cardiovascular toxicology* 2012, 12(3):216-225.
387. Hampel R, Lepeule J, Schneider A, Bottagisi S, Charles MA, Ducimetiere P, Peters A, Slama R: Short-term impact of ambient air pollution and air temperature on blood pressure among pregnant women. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2011, 22(5):671-679.
388. Lee PC, Talbott EO, Roberts JM, Catov JM, Bilonick RA, Stone RA, Sharma RK, Ritz B: Ambient air pollution exposure and blood pressure changes during pregnancy. *Environmental research* 2012, 117:46-53.
389. van den Hooven EH, de Kluizenaar Y, Pierik FH, Hofman A, van Ratingen SW, Zandveld PY, Mackenbach JP, Steegers EA, Miedema HM, Jaddoe VW: Air pollution, blood pressure, and the risk of hypertensive complications during pregnancy: the generation R study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2011, 57(3):406-412.
390. van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y, Hofman A, van Ratingen SW, Zandveld PY, Russcher H, Lindemans J, Miedema HM, Steegers EA et al: Air pollution exposure and markers of placental growth and function: the generation R study. *Environmental health perspectives* 2012, 120(12):1753-1759.
391. Wesselink AK, Carwile JL, Fabian MP, Winter MR, Butler LJ, Mahalingaiah S, Aschengrau A: Residential Proximity to Roadways and Ischemic Placental Disease in a Cape Cod Family Health Study. *International journal of environmental research and public health* 2017, 14(7).
392. Yorifuji T, Naruse H, Kashima S, Murakoshi T, Doi H: Residential proximity to major roads and obstetrical complications. *The Science of the total environment* 2015, 508:188-192.
393. van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y, Willemsen SP, Hofman A, van Ratingen SW, Zandveld PY, Mackenbach JP, Steegers EA, Miedema HM et al: Air pollution exposure during pregnancy, ultrasound measures of fetal growth, and adverse birth outcomes: a prospective cohort study. *Environmental health perspectives* 2012, 120(1):150-156.
394. Smarr MM, Vadillo-Ortega F, Castillo-Castrejon M, O'Neill MS: The use of ultrasound measurements in environmental epidemiological studies of air pollution and fetal growth. *Current opinion in pediatrics* 2013, 25(2):240-246.
395. Ritz B, Qiu J, Lee PC, Lurmann F, Penfold B, Erin Weiss R, McConnell R, Arora C, Hobel C, Wilhelm M: Prenatal air pollution exposure and ultrasound measures of fetal growth in Los Angeles, California. *Environmental research* 2014, 130:7-13.
396. Hansen CA, Barnett AG, Pritchard G: The effect of ambient air pollution during early pregnancy on fetal ultrasonic measurements during mid-pregnancy. *Environmental health perspectives* 2008, 116(3):362-369.
397. Hansen C, Neller A, Williams G, Simpson R: Low levels of ambient air pollution during pregnancy and fetal growth among term neonates in Brisbane, Australia. *Environmental research* 2007, 103(3):383-389.
398. Vieira SE: The health burden of pollution: the impact of prenatal exposure to air pollutants. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2015, 10:1111-1121.
399. Stapleton PA: Gestational nanomaterial exposures: microvascular implications during pregnancy, fetal development and adulthood. *The Journal of physiology* 2016, 594(8):2161-2173.
400. Hougaard KS, Campagnolo L, Chavatte-Palmer P, Tarrade A, Rousseau-Ralliard D, Valentino S, Park MV, de Jong WH, Wolterink G, Piersma AH et al: A perspective on the developmental toxicity of inhaled nanoparticles. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)* 2015, 56:118-140.
401. Semmler-Behnke M, Lipka J, Wenk A, Hirn S, Schaffler M, Tian F, Schmid G, Oberdorster G, Kreyling WG: Size dependent translocation and fetal accumulation of gold nanoparticles from maternal blood in the rat. *Particle and fibre toxicology* 2014, 11:33.
402. Laurent O, Hu J, Li L, Kleeman MJ, Bartell SM, Cockburn M, Escobedo L, Wu J: Low birth weight and air pollution in California: Which sources and components drive the risk? *Environment international* 2016, 92-93:471-477.
403. Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S: Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environmental research* 2012, 117:100-111.
404. Zheng T, Zhang J, Sommer K, Bassig BA, Zhang X, Braun J, Xu S, Boyle P, Zhang B, Shi K et al: Effects of Environmental Exposures on Fetal and Childhood Growth Trajectories. *Annals of global health* 2016, 82(1):41-99.
405. Rich DQ, Liu K, Zhang J, Thurston SW, Stevens TP, Pan Y, Kane C, Weinberger B, Ohman-Strickland P, Woodruff TJ et al: Differences in Birth Weight Associated with the 2008 Beijing Olympics Air Pollution Reduction: Results from a Natural Experiment. *Environmental health perspectives* 2015, 123(9):880-887.
406. Parker JD, Mendola P, Woodruff TJ: Preterm birth after the Utah Valley Steel Mill closure: a natural experiment. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2008, 19(6):820-823.



407. Siddika N, Balogun HA, Amegah AK, Jaakkola JJ: Prenatal ambient air pollution exposure and the risk of stillbirth: systematic review and meta-analysis of the empirical evidence. *Occupational and environmental medicine* 2016, 73(9):573-581.
408. Mendola P, Ha S, Pollack AZ, Zhu Y, Seeni I, Kim SS, Sherman S, Liu D: Chronic and Acute Ozone Exposure in the Week Prior to Delivery Is Associated with the Risk of Stillbirth. *International journal of environmental research and public health* 2017, 14(7).
409. Agency USEP: Table of Historical Ozone National Ambient Air Quality Standards (NAAQS). <https://www.epa.gov/ozone-pollution/table-historical-ozone-national-ambient-air-quality-standards-naaqs> 2017.
410. Pedersen M: Is it still important to study if ambient air pollution triggers stillbirth? *Occupational and environmental medicine* 2016, 73(9):571-572.
411. Veras MM, de Oliveira Alves N, Fajersztajn L, Saldiva P: Before the first breath: prenatal exposures to air pollution and lung development. *Cell and tissue research* 2017, 367(3):445-455.
412. Korten I, Ramsey K, Latzin P: Air pollution during pregnancy and lung development in the child. *Paediatric respiratory reviews* 2017, 21:38-46.
413. Latzin P, Roosli M, Huss A, Kuehni CE, Frey U: Air pollution during pregnancy and lung function in newborns: a birth cohort study. *The European respiratory journal* 2009, 33(3):594-603.
414. Jedrychowski WA, Majewska R, Spengler JD, Camann D, Roen EL, Perera FP: Prenatal exposure to fine particles and polycyclic aromatic hydrocarbons and birth outcomes: a two-pollutant approach. *International archives of occupational and environmental health* 2017, 90(3):255-264.
415. Jedrychowski WA, Maugeri U, Spengler J, Mroz E, Flak E, Klimaszewska-Rembiasz M, Jacek R, Sowa A: Dose-dependent relationship between prenatal exposure to fine particulates and exhaled carbon monoxide in non-asthmatic children. A population-based birth cohort study. *International journal of occupational medicine and environmental health* 2013, 26(1):73-82.
416. Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U, Majewska R, Mroz E, Flak E, Camann D, Sowa A, Jacek R: Long term effects of prenatal and postnatal airborne PAH exposures on ventilatory lung function of non-asthmatic preadolescent children. Prospective birth cohort study in Krakow. *The Science of the total environment* 2015, 502:502-509.
417. Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U, Mroz E, Klimaszewska-Rembiasz M, Flak E, Edwards S, Spengler JD: Effect of prenatal exposure to fine particulate matter on ventilatory lung function of preschool children of non-smoking mothers. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2010, 24(5):492-501.
418. Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U, Mrozek-Budzyn D, Mroz E, Klimaszewska-Rembiasz M, Flak E, Edwards S, Spengler J, Jacek R et al: Intrauterine exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, fine particulate matter and early wheeze. Prospective birth cohort study in 4-year olds. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2010, 21(4 Pt 2):e723-732.
419. Jedrychowski WA, Perera FP, Spengler JD, Mroz E, Stigter L, Flak E, Majewska R, Klimaszewska-Rembiasz M, Jacek R: Intrauterine exposure to fine particulate matter as a risk factor for increased susceptibility to acute broncho-pulmonary infections in early childhood. *International journal of hygiene and environmental health* 2013, 216(4):395-401.
420. Jedrychowski WA, Perera FP, Majewska R, Camman D, Spengler JD, Mroz E, Stigter L, Flak E, Jacek R: Separate and joint effects of transplacental and postnatal inhalatory exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: prospective birth cohort study on wheezing events. *Pediatric pulmonology* 2014, 49(2):162-172.
421. Mortimer K, Neugebauer R, Lurmann F, Alcorn S, Balmes J, Tager I: Air pollution and pulmonary function in asthmatic children: effects of prenatal and lifetime exposures. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2008, 19(4):550-557; discussion 561-552.
422. Morales E, Garcia-Esteban R, de la Cruz OA, Basterrechea M, Lertxundi A, de Dicastillo MD, Zabaleta C, Sunyer J: Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax* 2015, 70(1):64-73.
423. Deng Q, Lu C, Ou C, Chen L, Yuan H: Preconceptional, prenatal and postnatal exposure to outdoor and indoor environmental factors on allergic diseases/symptoms in preschool children. *Chemosphere* 2016, 152:459-467.
424. Sbihi H, Tamburic L, Koehoorn M, Brauer M: Perinatal air pollution exposure and development of asthma from birth to age 10 years. *The European respiratory journal* 2016, 47(4):1062-1071.
425. Rosa MJ, Jung KH, Perzanowski MS, Kelvin EA, Darling KW, Camann DE, Chillrud SN, Whyatt RM, Kinney PL, Perera FP et al: Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, environmental tobacco smoke and asthma. *Respiratory medicine* 2011, 105(6):869-876.
426. Esplugues A, Ballester F, Estarlich M, Llop S, Fuentes-Leonarte V, Mantilla E, Vioque J, Iniguez C: Outdoor, but not indoor, nitrogen dioxide exposure is associated with persistent cough during the first year of life. *The Science of the total environment* 2011, 409(22):4667-4673.



427. Liu W, Huang C, Hu Y, Fu Q, Zou Z, Sun C, Shen L, Wang X, Cai J, Pan J et al: Associations of gestational and early life exposures to ambient air pollution with childhood respiratory diseases in Shanghai, China: A retrospective cohort study. *Environment international* 2016, 92-93:284-293.
428. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, Qijun W, Yuhong Z: The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. *Environmental research* 2017, 159:519-530.
429. Heinrich J, Thiering E: Ambient air pollution: How much of estimated „prenatal exposure“ is truly attributable to pre-birth exposures? *Environmental research* 2018, 165:442-443.
430. Kreyling W, Semmler-Behnke M, Seitz J, Scymczak W, Wenk A, Mayer P, Takenaka S, Oberdörster G: Size dependence of the translocation of inhaled iridium and carbon nanoparticle aggregates from the lung of rats to the blood and secondary target organs. *Inhalation Toxicology* 2009, Suppl 1:5.
431. Yang L, Hou XY, Wei Y, Thai P, Chai F: Biomarkers of the health outcomes associated with ambient particulate matter exposure. *The Science of the total environment* 2017, 579:1446-1459.
432. Cavalcante de Sa M, Nakagawa NK, Saldiva de Andre CD, Carvalho-Oliveira R, de Santana Carvalho T, Nicola ML, de Andre PA, Nascimento Saldiva PH, Vaisberg M: Aerobic exercise in polluted urban environments: effects on airway defense mechanisms in young healthy amateur runners. *Journal of breath research* 2016, 10(4):046018.
433. Brant TC, Yoshida CT, Carvalho Tde S, Nicola ML, Martins JA, Braga LM, Oliveira RC, Leyton V, Andre CS, Saldiva PH et al: Mucociliary clearance, airway inflammation and nasal symptoms in urban motorcyclists. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2014, 69(12):867-870.
434. Robinson RK, Birrell MA, Adcock JJ, Wortley MA, Dubuis ED, Chen S, McGilvery CM, Hu S, Shaffer MSP, Bonvini SJ et al: Mechanistic link between diesel exhaust particles and respiratory reflexes. *J Allergy Clin Immunol* 2018, 141(3):1074-1084 e1079.
435. Sedghy F, Varasteh A-R, Sankian M, Moghadam M: Interaction Between Air Pollutants and Pollen Grains: The Role on the Rising Trend in Allergy. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology* 2018, 6(2):6.
436. Øvrevik J, Refsnes M, Lag M, Brinchmann BC, Schwarze PE, Holme JA: Triggering Mechanisms and Inflammatory Effects of Combustion Exhaust Particles with Implication for Carcinogenesis. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2017, 121:7.
437. Saber AT, Jacobsen NR, Jackson P, Poulsen SS, Kyjovska ZO, Halappanavar S, Yauk CL, Wallin H, Vogel U: Particle-induced pulmonary acute phase response may be the causal link between particle inhalation and cardiovascular disease. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2014, 6(6):517-531.
438. Ganguly K, Ettehadi D, Upadhyay S, Takenaka S, Adler T, Karg E, Krombach F, Kreyling WG, Schulz H, Schmid O et al: Early pulmonary response is critical for extra-pulmonary carbon nanoparticle mediated effects: comparison of inhalation versus intra-arterial infusion exposures in mice. *Particle and fibre toxicology* 2017, 14(1):19.
439. Mills NL, Amin N, Robinson SD, Anand A, Davies J, Patel D, de la Fuente JM, Cassee FR, Boon NA, Macnee W et al: Do inhaled carbon nanoparticles translocate directly into the circulation in humans? *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006, 173(4):426-431.
440. Li W, Dorans KS, Wilker EH, Rice MB, Ljungman PL, Schwartz JD, Coull BA, Koutrakis P, Gold DR, Keaney JF, Jr. et al: Short-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Biomarkers of Systemic Inflammation: The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2017, 37(9):1793-1800.
441. Pilz V, Wolf K, Breitner S, Ruckerl R, Koenig W, Rathmann W, Cyrys J, Peters A, Schneider A, group ftK-S: C-reactive protein (CRP) and long-term air pollution with a focus on ultrafine particles. *International journal of hygiene and environmental health* 2018, 221(3):8.
442. Ruckerl R, Hampel R, Breitner S, Cyrys J, Kraus U, Carter J, Dailey L, Devlin RB, Diaz-Sanchez D, Koenig W et al: Associations between ambient air pollution and blood markers of inflammation and coagulation/fibrinolysis in susceptible populations. *Environment international* 2014, 70:32-49.
443. Ruckerl R, Schneider A, Breitner S, Cyrys J, Peters A: Health effects of particulate air pollution: A review of epidemiological evidence. *Inhal Toxicol* 2011, 23(10):555-592.
444. Dubowsky SD, Suh H, Schwartz J, Coull BA, Gold DR: Diabetes, obesity, and hypertension may enhance associations between air pollution and markers of systemic inflammation. *Environmental health perspectives* 2006, 114(7):992-998.
445. Ruckerl R, Phipps RP, Schneider A, Frampton M, Cyrys J, Oberdörster G, Wichmann HE, Peters A: Ultrafine particles and platelet activation in patients with coronary heart disease--results from a prospective panel study. *Particle and fibre toxicology* 2007, 4:1.
446. Finch J, Conklin DJ: Air Pollution-Induced Vascular Dysfunction: Potential Role of Endothelin-1 (ET-1) System. *Cardiovascular toxicology* 2016, 16(3):260-275.



447. Kelly FJ, Fussell JC: Role of oxidative stress in cardiovascular disease outcomes following exposure to ambient air pollution. *Free Radic Biol Med* 2017, 110:345-367.
448. Zhang S, Wolf K, Breitner S, Kronenberg F, Stafoggia M, Peters A, Schneider A: Long-term effects of air pollution on ankle-brachial index. *Environment international* 2018, 118:17-25.
449. Langrish JP, Bosson J, Unosson J, Muala A, Newby DE, Mills NL, Blomberg A, Sandstrom T: Cardiovascular effects of particulate air pollution exposure: time course and underlying mechanisms. *J Intern Med* 2012, 272(3):224-239.
450. Jayaraj RL, Rodriguez EA, Wang Y, Block ML: Outdoor Ambient Air Pollution and Neurodegenerative Diseases: the Neuroinflammation Hypothesis. *Current environmental health reports* 2017, 4(2):166-179.
451. Babadjouni RM, Hodis DM, Radwanski R, Durazo R, Patel A, Liu Q, Mack WJ: Clinical effects of air pollution on the central nervous system; a review. *J Clin Neurosci* 2017, 43:16-24.

**Gerne beantworten wir weitere Fragen unter:**

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für  
Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Tel.: 030 29 36 27 01

E-Mail: [info@pneumologie.de](mailto:info@pneumologie.de)

