

# Atmen: Luftschadstoffe und Gesundheit – Teil I

## Breathing: Ambient Air Pollution and Health – Part I

### Autoren

H. Schulz<sup>1</sup>, S. Karrasch<sup>1,2</sup>, G. Bölke<sup>3</sup>, J. Cyrus<sup>1</sup>, C. Hornberg<sup>4</sup>, R. Pickford<sup>1</sup>, A. Schneider<sup>1</sup>, C. Witt<sup>3</sup>, B. Hoffmann<sup>5</sup>

### Institute

- 1 Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Epidemiologie, Neuherberg/München
- 2 Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München; Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), München
- 3 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Arbeitsbereich ambulante Pneumologie der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Berlin
- 4 Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, AG Umwelt und Gesundheit, Bielefeld
- 5 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Düsseldorf

eingereicht 20.3.2019

akzeptiert 25.3.2019

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0882-9366> |

Online-Publikation: 16.4.2019 |

Pneumologie 2019; 73: 288–305

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Holger Schulz, Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Epidemiologie, Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg/München  
schulz@helmholtz-muenchen.de

### HINWEIS FÜR DIE LESER

In den letzten Monaten haben Experten und Öffentlichkeit intensiv über Luftschadstoffe diskutiert. Thieme möchte aus diesem Grund maximale Transparenz und beste Zugänglichkeit zu Informationen rund um dieses Thema schaffen. Deshalb stellen wir diesen Artikel für die nächste Zeit freizugänglich (free access) zur Verfügung.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Exposition gegenüber Luftschadstoffen wird von der Weltgesundheitsorganisation weltweit als eine führende Gesundheitsgefährdung und als der wichtigste umweltbedingte Risikofaktor mit besonders hoher Krankheitslast in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen angesehen.

Die Luftschadstoffbelastung besteht aus hochkomplexen Gemischen verschiedenster organischer und anorganischer Bestandteile natürlichen oder anthropogenen Ursprungs, die lokal entstehen oder durch Ferntransport über hunderte von Kilometern regional eingebracht werden können. Zusätzlich wird die Schadstoffkonzentration durch die regionalen, meteorologischen Verhältnisse beeinflusst. Dementsprechend können Schadstoffkonzentration und Zusammensetzung an einem Ort deutlich variieren, zeigen aber typischerweise einen Tages-, Wochen- und Jahresgang.

Mittels gesetzlicher Grenzwerte wie in der „Air Quality Directive“ der Europäischen Union festgelegt, soll eine Gesundheitsgefährdung der Bevölkerung durch die Schadstoffe minimiert werden. Allerdings weichen die Grenzwerte der Europäischen Union von den Empfehlungen der WHO insbesondere für Feinstaub deutlich nach oben ab.

Zur Abschätzung der Luftschadstoffbelastung wird auf einzelne Indikatoren zurückgegriffen, die die partikuläre, wie Feinstaub bis 2,5 µm (PM<sub>2,5</sub>) bzw. bis 10 µm aerodynamischen Durchmesser (PM<sub>10</sub>), und die gasförmige Belastung, wie Stickstoffdioxid (NO<sub>2</sub>) und Ozon (O<sub>3</sub>), charakterisieren. Für die meisten Luftschadstoffe wurden über die letzten Jahrzehnte in der westlichen Welt abfallende Konzentrationen beobachtet, sodass hier v. a. die Gesundheitsgefährdung bei geringerer Schadstoffbelastung im Vordergrund steht. Insbesondere Ballungsgebiete in Deutschland leiden aber noch unter erhöhter Luftverschmutzung.

Zahlreiche Studien haben in den letzten Jahrzehnten schädliche Auswirkungen von Luftschadstoffen auf die Gesundheit der Bevölkerung belegt. Die Auswirkungen betreffen v. a. den Atemtrakt und das kardiovaskuläre System und reichen von unspezifischen Atemwegs- und kardiovaskulären Symptomen über Beeinträchtigungen der Lungenfunktion, vermehrter Medikamenteneinnahme und akuter Exazerbation von vorbestehenden Lungenerkrankungen, Herzinfarkten und Schlaganfällen bis hin zu Todesfällen. Neuere Studien weisen auf weitere Gesundheitsendpunkte, wie z. B. Atherosklerose, Einschränkungen des fetalen Wachstums, der kognitiven Funktion und neuronalen Entwicklung, Dia-

betes mellitus sowie auf ein verbessertes Verständnis der zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen hin. In der „Global Burden of Disease Study“ von 2015 wird die Bedeutung der Luftschadstoffbelastung für Mortalität und Morbidität v. a. durch chronische Erkrankungen quantifiziert. Bei der vorzeitigen Mortalität, v. a. aufgrund von kardiovaskulären Todesursachen, lag  $PM_{2.5}$  in der Außenluft weltweit auf Rang 5, unmittelbar hinter den allgemeinen Risikofaktoren erhöhter Blutdruck, Rauchen sowie erhöhte Glukose- und Cholesterinwerte. In Deutschland liegt die Krankheitslast durch Luftverschmutzung an zehnter Stelle der Risikofaktoren und ist damit auch hierzulande der wichtigste umweltbezogene Risikofaktor. Entsprechend zeigen Studien, dass der Einfluss von Luftschadstoffen die Sterblichkeit in Europa erhöht und die mittlere Lebenserwartung um etwa ein Jahr reduzieren kann.

In dem hier vorgestellten 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. Der hier vorgestellte erste Teil fokussiert sich auf allgemeine Grundlagen und die Wirkungen im Atemtrakt.

## ABSTRACT

According to the World Health Organisation (WHO), environmental air pollution is among the leading risks for non-communicable diseases worldwide in terms of the global disease burden and the leading environmental cause of disease and death particularly in low- and middle-income countries.

Air pollution is a highly complex mixture of various organic and inorganic components from natural and anthropogenic sources, occurring locally or being introduced by long-range transport of pollutants. Moreover, air pollution is modified by regional meteorological conditions. Accordingly, levels and composition of air pollution can vary substantially at a site, nevertheless typically showing a diurnal, weekly and annual cycle. Regulatory limits, as defined by the “Air Quality Guidelines” of the European Union, are enforced to minimize air pollution associated health hazards for the population. However, legal limits of the European Union clearly exceed the guideline values of the WHO, especially with regard to particulate matter.

The burden of ambient air pollution is monitored by means of different indicator pollutants, especially particulate matter up to  $2.5\ \mu\text{m}$  ( $PM_{2.5}$ ) or  $10\ \mu\text{m}$  ( $PM_{10}$ ) in aerodynamic diameter, and gases such as nitrogen dioxide ( $NO_2$ ) or ozone ( $O_3$ ). In recent decades, in the western world, decreasing levels of air pollution have been achieved so that the main focus is nowadays on health hazards caused by low concentrations of pollutants. However, in Germany, especially urban areas are still suffering under higher levels of air pollution.

In recent decades, a large number of studies have highlighted the harmful effects of air pollution on public health. Primarily, the respiratory and the cardiovascular system are targeted with exposure to higher levels of air pollution being associated with reduced lung function, unspecific respiratory symptoms, increased use of medication and acute exacerbations of lung diseases, myocardial infarction, stroke and even death. Further negative health outcomes such as atherosclerosis, reduced fetal growth, diabetes and limitations of cognitive function and neuronal development are supported by recent studies. Moreover, these studies have substantially improved our understanding of the underlying pathophysiological mechanisms.

The 2015 “Global Burden of Disease Study” underlined the significance of air pollution for public health, particularly in relation to increased morbidity and mortality resulting from chronic diseases. As causal factor for premature death, particularly cardiovascular death, ambient  $PM_{2.5}$  is the number 5 risk factor, well behind the commonly known risk factors elevated blood pressure, smoking, and increased blood levels of glucose and cholesterol. Ambient air pollution is the number 10 risk factor for the disease burden and also the leading environmental risk factor in Germany. Different studies have estimated that ambient air pollution increases mortality and may decrease life expectancy on average by about one year in the European Union.

State of the art knowledge on the negative health effects of ambient air pollution and recommendations for environmental safety and health are introduced by this statement of the German Respiratory Society (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin). General concepts and health effects concerning the respiratory system are described in the first part of this statement.

---

## Einführung

Am 27. November 2018 stellte die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) ihr wissenschaftliches Positionspapier „Atmen: Luftschadstoffe und Gesundheit“ [1] in der Deutschen Parlamentarischen Gesellschaft einem Kreis aus Gesundheits-, Verkehrs- und Umweltpolitikern vor. Die auf großes Interesse treffende Veranstaltung fand unter der Schirmherrschaft von Herrn Michael Hennrich, Obmann

des Ausschusses für Gesundheit, statt. Das Positionspapier der DGP fasst den aktuellen Wissensstand internationaler Studien zu den Gesundheitseffekten von Luftschadstoffen zusammen und leitet daraus Empfehlungen für einen umweltbezogenen Gesundheitsschutz sowie die sich daraus ergebenden Empfehlungen an Politik und Gesellschaft ab. Allen voran plädiert die DGP für eine weitere, nachhaltige Verbesserung der Luftqualität in Deutschland durch Senkung der Emissionen aus Indus-

trie, Landwirtschaft, Verbrennungsprozessen und Verkehr. Um dies zu erreichen, ist ein gesellschaftliches Umdenken notwendig, das eine „Kultur der Luftschadstoffvermeidung“ etabliert und gezielt fördert und so Raum für multimodale Maßnahmen zur Schadstoffvermeidung schafft. Sowohl Industrie als auch Einzelpersonen können durch saubere Technologien und bewusstes Verhalten dazu entscheidend beitragen. Die Aufgabe der Politik ist es, die entsprechenden Anreize und Regularien dafür zu schaffen. Die DGP bietet allen Beteiligten auf dem „Weg zur sauberen Luft in unserer Umwelt“ ihre medizinische und wissenschaftliche Unterstützung an.

Die Fachzeitschrift „Pneumologie“ stellt das Positionspapier der DGP in einer dreiteiligen Serie vor. In diesem ersten Teil wird dem Leser zunächst eine Gesamtübersicht des Positionspapiers im Abschnitt „Zusammenfassung & Empfehlungen“ gegeben, bevor grundlegend auf die „Gesundheitseffekte“ eingegangen wird. Hier werden wissenschaftliche Grundlagen epidemiologischer und toxikologischer Studien sowie die Ansätze zur Bewertung von identifizierten Zusammenhängen vorgestellt, in das „Environmental Burden of Disease“ Konzept eingeführt, empfindliche Gruppen identifiziert und der Einfluss auf die Mortalität in der Bevölkerung aufgrund von kurz- und langfristiger Belastung mit Luftschadstoffen vorgestellt.

Der Fokus bei den „Wirkorten der Luftschadstoffe“ liegt, entsprechend seiner Bedeutung als primärem Eintrittsort, auf dem Atemtrakt und beleuchtet die luftschadstoffassoziierte Mortalität aufgrund von Atemwegserkrankungen, den Einfluss auf die Lungenfunktion, auf Atemwegsinfekte und die Lungenerkrankungen Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenkrebs.

Der zweite Teil dieser Serie wird eine Übersicht über die aktuelle „Luftschadstoffbelastung in Deutschland“ geben und deren Entwicklung in den letzten 20 Jahren darstellen. Hier werden die wichtigsten Quellen und Immissionsdaten für Feinstaub (PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>), Ultrafeinstaub, Kohlenstoffpartikel und Dieselruß, sowie der Stickoxide (NO<sub>x</sub>), v. a. Stickstoffdioxid (NO<sub>2</sub>), und Ozon (O<sub>3</sub>) zusammengefasst. Der Fokus bei den „Wirkorten der Luftschadstoffe“ wird auf dem „Herz-Kreislauf-System“ liegen und in die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen der Luftschadstoffwirkung für kardiovaskuläre Endpunkte einführen und auf spezifische Endpunkte wie vegetative Balance, vaskuläre Regulation und Atherosklerose, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Schlaganfall eingehen.

Im letzten Teil der Serie wird der Kenntnisstand zum Einfluss von Luftschadstoffen auf den Zuckerstoffwechsel, die Insulinresistenz und Diabetes mellitus sowie neurodegenerative Erkrankungen im Alter und die neurologische Entwicklung im Kindesalter vorgestellt. Des Weiteren wird auf den Einfluss von Luftschadstoffen auf den mütterlichen Organismus während der Schwangerschaft und die kindliche Entwicklung in utero und postpartal eingegangen. Abschließend werden die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen der Luftschadstoffwirkung dargelegt, um das Verständnis für die multimodale Wirkung der Luftschadstoffe in den verschiedenen Organsystemen, auch jenseits vom primären Eintrittsorgan, zu veranschaulichen.

## 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, das Herz-Kreislauf-System, auf metabolische Prozesse, das Gehirn, die fetale Entwicklung sowie die Mortalität (► **Abb. 1**). 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 Präventionspotenzial. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist Luftverschmutzung der wichtigste umweltbedingte Risikofaktor weltweit [2, 3]. In Deutschland werden der ambienten Luftverschmutzung durch Feinstaub ca. 600 000 verlorene Lebensjahre pro Jahr zugeschrieben [4, 5]; weitere Belastungen gehen von anderen Komponenten der Luftverschmutzung wie NO<sub>2</sub> und Ozon aus [6].

Trotz Absenkung der Schadstoffwerte in den letzten Dekaden in Deutschland ist die gesundheitliche Bedeutung der Luftverschmutzung anhaltend hoch. Dies resultiert u. a. 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 [7, 8]. Eine Reduktion der Luftschadstoffbelastung ist auf der anderen Seite mit einem erheblichen Gesundheitsgewinn verbunden [8, 9]. So wurde für 25 europäische Städte ab 70 000 Einwohnern bei Einhaltung der von der WHO derzeit noch empfohlenen Richtwerte eine Lebenszeitverlängerung um ca. 6 Monate berechnet und der potenzielle ökonomische Gesundheitsnutzen in Europa auf 31 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt [8].






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

EINTRITTSPPORTE:  
**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:

 <b>Lunge</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• verminderte Lungenfunktion</li> <li>• akute &amp; häufigere Verschlechterung (Asthma, COPD)</li> <li>• Anstieg der Anzahl von Bronchitiden und Pneumonien</li> <li>• erhöhtes Risiko von Lungenkrebs</li> </ul>	
 <b>Herz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktivierung der Blutgerinnung</li> <li>• Herzrhythmusstörungen</li> <li>• Arterienverkalkung</li> <li>• Anstieg des Blutdrucks</li> </ul>	erhöhtes Risiko von Herzinfarkt und Schlaganfall
 <b>System</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Störungen von Stoffwechselprozessen</li> <li>• Glukoseregulationsstörungen</li> <li>• verringerte Insulinsensitivität</li> </ul>	erhöhtes Risiko für Typ 2 Diabetes und Schwangerschaftsdiabetes
 <b>Gehirn</b>	<p>Hinweise auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• verminderte neurokognitive Funktion</li> <li>• gestörte neuropsychologische Entwicklung bei Kindern</li> <li>• beschleunigte Neurodegeneration bei Erwachsenen</li> </ul>	Hinweise auf Demenz, Alzheimer
 <b>Fötus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweise auf erhöhtes Asthma-Risiko im Kindesalter</li> <li>• erhöhtes Risiko für reduziertes Geburtsgewicht</li> <li>• Risiko für Früh- und Totgeburten</li> <li>• Hinweise auf Verminderte Lungenfunktion bei Säuglingen und Kleinkindern</li> <li>• erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen (Bluthochdruck, Präeklampsie)</li> </ul>	

► **Abb. 1** Übersicht über die negativen Gesundheitseffekte von Luftschadstoffen und deren potenzielle Mechanismen (Grafik: Lindgrün GmbH, www.lindgruen-gmbh.com).

und Europa ist somit zu fordern [4, 5, 10]. Primäres Ziel muss sein, Luftschadstoffemissionen in ihrer Gesamtheit möglichst gering zu halten. Dabei sind der Straßenverkehr, der v. a. durch seine Nähe zum Menschen sehr bedeutsam ist, Industrie und Energieerzeugung sowie die Landwirtschaft die 4 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 Kleinf Feuerungsanlagen.

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 substanzielle 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 v. a. in den Städten diskutiert und z. T. umgesetzt, vom Ausbau des öffentlichen Nah- und Fernverkehrs, der Förderung der E-Mobilität einschließlich E-Bikes, dem Ausbau von Carsharing-Modellen und der 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, einer Reduktion der landwirtschaftlichen Emissionen durch Beschränkungen der Ammoniumemissionen sowie lokalen 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 Ände-

rung 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, v. a. 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. der Ozonbelastung im Sommer, zu beachten.

Angesichts des derzeitigen Sachstandes und der jüngsten Diskussionen bez. 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 substanzielle 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 Gesundheitseffekte der Zusammenhang zwischen Expositions-dauer 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 [11] sowie möglicher protektiver Wirkungen der Ernährung [12] ist die gegenwärtige Datenlage ebenfalls noch unbefriedigend. Es wird daher empfohlen, gezielt die Forschungsaktivitäten für diese Fragestellungen durch Ausschreibungen europaweit zu fördern.

## Gesundheitseffekte

**Claudia Hornberg, Barbara Hoffmann**

### Gesundheitliche Wirkungen von Luftschadstoffen

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 [13]. Dies resultiert v. a. 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 [14, 15].

### 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 Beobachtungsstudien 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 Umweltbedingungen, 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 Versu-

chen 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 [16–19].

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 bez. 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 z. B. 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 sog. 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 v. a. 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,  $\text{NO}_2$  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 auf direkte (kausale) Wirkungen sein 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, ist eine rein epidemiologische Separierung der Effekte von Einzelbestandteilen auf den Organismus schwierig bzw. nicht möglich [20, 21], 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 [22]). 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 [21, 23]:

- **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 [24]. 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 [25, 26]. 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 [27]. 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 [15].

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 sog. „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.

Abschätzungen für die Krankheitslast durch Luftschadstoffe in Europa haben die WHO, die European Environment Agency (EAA) und verschiedene Studien durchgeführt [4, 5, 8, 29–32]. Die bevölkerungsbezogene Krankheitslast in Deutschland durch Luftschadstoffe wurde von mehreren Studien beurteilt. Beispielfähig werden hier aktuelle Studien genannt, die die Krankheitslast durch Feinstaub [2, 33], die Krankheitslast durch  $\text{NO}_2$  [6] und für Ozon [15] 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  $\text{NO}_2$  in Deutschland umfasste den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität, die Analyse für Ozon umfasste die Morbidität durch Allergien und Heuschnupfen [15]. 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 [2, 33–36].

In Deutschland zeigte sich in den letzten 10 Jahren für verursachte Todesfälle, verlorene Lebenszeit und Jahre mit Einschränkung (DALYs) durch Feinstaub bzw.  $\text{NO}_2$  insgesamt ein leicht abnehmender Trend, einhergehend mit den insgesamt abnehmenden Immissionen [2, 6].

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) [8] untersuchte, ob und inwieweit die Krankheitslast durch Einhaltung der strengeren 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  $\text{PM}_{2,5}$ -Jahresbelastung von maximal  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in allen Städten würde sich die Lebenserwartung eines 30-Jährigen um 5,8 Monate (Median) verlängern, in Stockholm mit der geringsten  $\text{PM}_{2,5}$ -Belastung von  $9,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  um 0 Monate, in Bukarest mit  $38,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $\text{PM}_{2,5}$ -Belastung um 22 Monate. Dies entspricht 421 000 gewonnenen Lebensjahren/Jahr bzw. 19 000 verzögerten Todesfällen/Jahr, davon 14 000 aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen. Die Studie adressiert aber auch den potenziellen ökologischen Gewinn, den sie auf 31 Milliarden Euro pro Jahr (95 %KI: 10–53 Milliarden 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  $\text{PM}_{10}$ -Belastung um  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  [32]. Die kurzfristigen Effekte von  $\text{NO}_2$  sind etwas schwächer mit einem Anstieg der Mortalität um ca. 0,5–3,6 % pro  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  [37]. Neben den regulierten Schadstoffen können auch andere, bisher nicht regulierte Bestandteile der Luft Auswirkungen haben. So zeigen Studien zur Belastung durch ultrafeine Partikel, dass kurzfristige tägliche Belastungsanstiege mit erhöhter Mortalität assoziiert sein können [38–40]. Lanzinger et al. [39] konnten in einer internationalen multizentrischen Zeitreihenstudie zeigen, dass ein durchschnittlicher Anstieg über 6 Tage von 2750 ultrafeinen Partikeln/ $\text{cm}^3$  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 [41] und in einer aktuellen Übersichtsarbeit [32] fest, dass die

langfristige Belastung durch 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, indem 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  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $\text{PM}_{2,5}$  [42]. 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 [42, 43]. Diese Frage adressierten Shi et al. [44] gezielt bei älteren Teilnehmern (>65 Jahre) der Medicare Population aus Neu England, USA. Sie fanden unterhalb von  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $\text{PM}_{2,5}$  einen Anstieg der Mortalität von 9,28 % (95 %KI: 0,76–18,52 %) für eine erhöhte Langzeitbelastung über 1 Jahr. Für die gesamte Population, in der die Jahresbelastung maximal  $20,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $\text{PM}_{2,5}$  betrug, stieg die Mortalität um 7,52 % (95 %KI: 1,95–13,40 %) pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  an. Pope et al. zeigen in einer US-weiten Analyse, dass die Lebenserwartung zwischen 1980 und 2000 mit der Feinstaubkonzentration assoziiert war und es pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $\text{PM}_{2,5}$  zu einer Verkürzung der Lebenserwartung um mehr als ein halbes Jahr kommt [45]. Für  $\text{NO}_2$  wird in der aktuellsten Übersichtsarbeit eine Risikoerhöhung von ca. 2,3 % (95 %KI: 0,8–3,7 %) pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $\text{NO}_2$  berechnet [46]. Auch hier weisen die Ergebnisse verschiedener Studien darauf hin, dass die Gesamtsterblichkeit unterhalb des bestehenden Jahresgrenzwertes von  $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$  für  $\text{NO}_2$  erhöht ist, besonders in der älteren oder erkrankten Bevölkerung [32, 47–50].

## 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 [51, 52]. Die disziplinären Sichtweisen und methodischen Ansätze zur Vulnerabilität sind sehr vielfältig [53–55]; 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 [55]. Dies bedeutet, dass sich 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, auswirken. 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 [56, 57]. Vulnerabilität wird nicht zwangsläufig von den Betroffenen selber als solche wahrgenommen – mit entsprechenden Rückwirkungen auf den Umgang mit gesundheitsrelevanten Umweltbelastungen.

Potenzielle Vulnerabilitätsfaktoren für die Wirkung von Luftschadstoffen auf die Gesundheit sind neben dem Sozialstatus das Geschlecht (Frauen), das Alter (Kinder und ältere Menschen), der Raucherstatus und andere Lebensstilfaktoren sowie Vorerkrankungen [35, 58]. 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 [51] und kann daher zu einem sog. „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 v. a. in Episoden mit hoher Außenluftbelastung (z. B. Smog-Situationen) in akuten Exazerbationen der Grunderkrankungen nieder [56, 59].

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 [60]. Neben Kindern stellen ältere Menschen eine vulnerable Personengruppe dar. Besonders wegen bestehender Krankheiten sind sie anfälliger gegenüber Luftschadstoffen [61, 62], da sie über weniger Kompensationsmechanismen verfügen.

## Wirkorte der Luftschadstoffe

Georg Bölke, Stefan Karrasch, Christian Witt

### Atemwegssystem

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) [63]. 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  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  und einer erhöhten Mortalität aufgrund von Atemwegserkrankungen (0,58 % [95%KI: 0,35 – 0,90 %]) beobachtet [64, 65]. In dieser Studie wurde in 23 europäischen Städten auch die Wirkung von Ozon auf die Sterblichkeit untersucht [66]. Entsprechend der höheren Ozonbelastung in der warmen Jahreszeit wurde im Sommer für einen Anstieg des mittleren 1-Stundenwertes von Ozon um  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  eine Erhöhung der Mortalität aufgrund von Atemwegserkrankungen um 1,13 % (95%KI: 0,62 – 1,48 %) beobachtet [66]. 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 [58, 67], die ca. 1,2 Millionen amerikanische Probanden einschloss, von denen von 1982 bis 1998 die Sterbedaten erhoben wurden. Pope et al. [58] erfassten 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  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  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  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Dabei betonen die Autoren, dass zwischen den einzelnen Studien deutliche Unterschiede in der Effektgröße zu beobachten sind.

### 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  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $PM_{10}$  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 ( $FEV_1$ ) 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 2 Tage später noch nachzuweisen, aber im Prinzip reversibel [68]. Auch langfristig führt die Exposition gegenüber hohen Feinstaubkonzentrationen an der Wohnadresse zu nachteiligen Veränderungen. So konnten Adam et al. [69] im Rahmen der ESCAPE-Studie (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects, 7615 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> [69] beschreiben.

Für gasförmige Schadstoffe ist die Datenlage etwas heterogener, eine vergleichsweise konsistente Evidenz findet sich v. a. für NO<sub>2</sub>. Panis et al. [68] 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), 2 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. [69] 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. [70] 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 [71–73]. Gehring et al. [74] 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. [75] 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 12 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 FEV<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 [76]. Gaudermann et al. [77] 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. [78] 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 v. a. die partikulären Schadstoffe von Bedeutung [79].

## Chronisch Obstruktive Lungenerkrankungen – COPD

Im Rahmen einer COPD spielen Luftschadstoffe v. a. im Hinblick auf die mögliche Verursachung von Exazerbationen eine Rolle, viele Studien deuten hier auf einen positiven Zusammenhang hin. So beschrieben Xu et al. [80] einen Anstieg der Rettungstellenbesuche 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 3 nachfolgenden Tage (lag days) in die Analyse einbezogen wurden. In einer weiteren Untersuchung von DeVries et al. [81] 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. [82] 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 zu einer um 38% erhöhten Wahrscheinlichkeit, eine schwere Exazerbation zu erleiden [83].

Daneben sind ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung auch bei COPD-Patienten negative Effekte auf die spirometrische Lungenfunktion beschrieben. So fanden Bloemsma et al. [84] 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 [85].

Für die tägliche Mortalität von COPD-Patienten ergibt sich ebenfalls ein relativ klarer Zusammenhang mit Luftschadstoffexposition. In der Metaanalyse von DeVries et al. [81] 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) [85–87]. Die auf diese Weise verursachte COPD weist pathophysiologische Unterschiede zu

einer auf langjährigen Zigarettenkonsum zurückgehende COPD auf [88]. Für die in westlichen Ländern beobachtete Außenluftverschmutzung ist die Evidenz unklar. Eine Querschnittsanalyse mit 4757 Frauen fand eine erhöhte Prävalenz (Odds Ratio 1,43 [95%KI: 1,23 – 1,66]) pro  $16 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $\text{NO}_2$  [89]. Andere große Bevölkerungskohorten zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede, so wiesen Cai et al. [90] 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 Andersen et al. [91] zeigen, dass erst bei einer Langzeitexposition mit erhöhten  $\text{NO}_2$ -Werten über 25 Jahre eine erhöhte COPD-Inzidenz nachweisbar war (HR 1,07 [95%KI: 1,01 – 1,13] pro IQR von  $5,8 \text{ mg}/\text{m}^3$ ). Auch mag eine frühkindliche Exposition, die i. d. R. 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 [92]. Sowohl kurz- als auch langzeitige Expositionen mit Feinstaub ( $\text{PM}_{2,5}$ ,  $\text{PM}_{10}$ ) 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  $\text{O}_3$  bis zu 1,023 (95%KI: 1,015 – 1,031) für  $\text{PM}_{2,5}$  reichte [93], wenngleich für  $\text{PM}_{2,5}$  in einzelnen Studien auch keine oder verminderte Symptome berichtet werden [80]. Aus Expositionsstudien ist außerdem bekannt, dass gasförmige Schadstoffe wie  $\text{O}_3$  und  $\text{NO}_2$  die allergische Antwort im Rahmen eines Asthma bronchiale bzw. einer respiratorischen Allergie gegenüber inhalativen Allergenen verstärken können [94, 95].

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 [96, 97]. Auf Basis toxikologischer Studien erscheint ein solch kausaler Zusammenhang biologisch plausibel [98]. Die epidemiologische Evidenz für einen Zusammenhang ist jedoch nicht eindeutig. So wurde in 2 Metaanalysen von Anderson et al. [99, 100] 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  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  Erhöhung von  $\text{NO}_2$  sowie eine klare, jedoch nicht signifikante Tendenz mit einer Odds Ratio von 1,16 (95%KI: 0,98 – 1,37) pro  $10 \text{ m}^3$  Erhöhung von  $\text{PM}_{2,5}$ .

Von besonderer Bedeutung scheint dabei die Nähe des Wohnortes zu befahrenen Straßen mit Schwerlastverkehr zu sein. So wurde etwa von Bowatte et al. [70] ein positiver Zusammenhang zwischen dem Abstand der Wohnung/des Hauses

zu einer vielbefahrenen Straße und der Asthmaprävalenz beschrieben. Lag der Wohnort  $<200 \text{ m}$  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 [101]. Mechanistisch ist dabei gut belegt, dass etwa Partikel aus Dieselabgasen nicht nur allergische Immunantworten verstärken können, sondern auch Sensibilisierungen gegenüber Allergenen begünstigen [102]. Auch für gasförmige Schadstoffe ist eine Erhöhung der Suszeptibilität gegenüber inhalativen Allergenen beschrieben [92]. 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 [98]. 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. [80] wiesen im Jahr 2013 in Peking bei einem Anstieg der  $\text{PM}_{2,5}$ -Konzentration um  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  eine Zunahme der Rettungsstellenbesuche am selben Tag (lag0) 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  $\text{PM}_{2,5}$ -Konzentration lag in diesem Zeitraum mit einem Tagesdurchschnittswert von  $102,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  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 landwirtschaftlicher Aktivität [103]. 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 ließen. Neupane et al. [104] untersuchten die Langzeiteffekte von Luftverschmutzung auf die Hospitalisierungsraten aufgrund einer ambulant erworbenen Pneumonie in älteren Erwachsenen ( $\geq 65$  Jahre). Erhöhte Langzeitkonzentrationen von sowohl  $\text{PM}_{2,5}$  als auch  $\text{NO}_2$  wiesen ein signifikant erhöhtes Risiko auf ( $\text{PM}_{2,5}$ : OR 2,26 [95%KI: 1,20 – 4,24];  $\text{NO}_2$ : OR 2,30 [95%KI: 1,25 – 4,21]), für  $\text{SO}_2$  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. [105] untersuchten Prävalenz und Inzidenz chronischer Bronchitis in einer U.S.-Kohorte von ca. 50 000 Frauen. 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 3 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. [90] im Rahmen einer Metaanalyse von 5 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 [106] 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  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  im 30-Tage-Mittelwert erhöht das relative Risiko für Kinder <2 Jahre an einer Bronchitis zu erkranken um 30% [95%KI: 8–58%]), wengleich nicht stets in allen Studienkohorten ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte [107]. Der Mechanismus ist unklar, jedoch scheint eine Beeinträchtigung der Lungenentwicklung mitbeteiligt zu sein. MacIntyre et al. [108] fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen Pneumonien und Verkehrsemissionen bei ca. 16 000 Kindern aus 10 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.  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  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 ( $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  Anstieg  $PM_{2,5}$  OR 4,06 [95%KI: 1,93 – 8,57]).

Darrow et al. [109] untersuchten die Kurzzeiteffekte erhöhter täglicher Luftschadstoffkonzentrationen auf die Rettungstellenbesuche von Kindern im Alter von 0–4 Jahren 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%]) v. a. für Kinder im Alter von 1–4 Jahren assoziiert. Bai et al. [110] 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 bspw. 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 [111]. Für alle untersuchten Schadstoffe ließen sich erhöhte Risiken einer Hospitalisierung aufgrund einer Pneumonie nachweisen: 1,5% (95%KI: 0,6–2,4%) pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $PM_{10}$ , 1,8% (95%KI: 0,5–3,1%) pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $PM_{2,5}$ , 2,9% (95%KI: 0,4–5,3%) pro 10 ppb (parts per billion)  $SO_2$ , 1,7% (95%KI: 0,5–2,8%) pro 10 ppb  $O_3$ , 1,4% (95%KI: 0,4–2,4%) pro 10 ppb  $NO_2$ , und 0,9% (95%KI: 0,0–1,9%) pro 1000 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 [112, 113].

Pathophysiologisch ist der Mechanismus der höheren Infektionsraten ungeklärt. Allgemein wird davon ausgegangen, dass Gase wie  $NO_2$  oder  $O_3$  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 [114]. 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. [115] die Langzeiteffekte von Feinstaub auf die Lungenfunktion von Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) und beobachteten bei einer Zunahme der  $PM_{10}$ -Konzentration um  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  eine zusätzliche jährliche Reduktion der FVC um 46 ml (95%KI: 12–81 ml). Kein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen der Exposition gegenüber  $PM_{2.5}$  oder einem der Luftschadstoffe und der Abnahme der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest. Auch Johansson et al. [116] 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. Evtl. 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. [117] mit erhöhten kurz- bis mittelfristigen Konzentrationen von  $NO_2$  (Hazard Ratio [HR] 1,41 [95%KI: 1,04–1,91]) und  $O_3$  (HR 1,57 [95%KI: 1,09–2,24]), jedoch nicht von  $PM_{10}$ ,  $SO_2$  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 6 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 [118]. Akute Exazerbationen waren signifikant mit höheren kurzfristigen  $O_3$ -Konzentrationen (HR pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 1,47$  [95%KI: 1,13–1,92]) assoziiert, aber ein Zusammenhang mit der  $NO_2$ -,  $PM_{2.5}$ - und  $PM_{10}$ -Belastung existierte nicht.

Auch konnte keine Assoziation zwischen einem Krankheitsprogress und einem der Luftschadstoffe während des Studienzeitraums von 7 Jahren hergestellt werden. Jedoch gab es ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko bei im Mittel vermehrter langfristiger Exposition gegenüber  $PM_{2.5}$  (HR pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 7,93$  [95%KI: 2,93–21,33]) und  $PM_{10}$  (HR pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 2,01$  [95%KI: 1,07–3,77]).

Im Hinblick auf eine (Mit-)Verursachung von ILD durch Luftschadstoffexposition beobachteten de Jong et al. [119] in einer großen niederländischen Kohorte mit 51 855 Probanden, dass eine Exposition, v. a. gegenüber  $NO_2$  und  $PM_{10}$ , mit sig-

nifikant geringeren FVC-Werten assoziiert war ( $NO_2$ :  $-57 \text{ ml}$  [95%KI:  $-70$ – $-44 \text{ ml}$ ],  $PM_{10}$ :  $-174 \text{ ml}$  [95%KI:  $-248$ – $-101 \text{ ml}$ ]), während die  $FEV_1$  kaum beeinflusst wurde ( $NO_2$ :  $-18 \text{ ml}$  [95%KI:  $-30$ – $-7 \text{ ml}$ ],  $PM_{10}$ :  $-21 \text{ ml}$  [95%KI:  $-83$ – $42 \text{ ml}$ ]). Diese Assoziation war ausgeprägter bei Frauen, übergewichtigen Teilnehmern sowie Personen mit vorbestehender obstruktiver Lungenerkrankung und kann als möglicher Hinweis auf beginnende fibrotische Lungenveränderungen gewertet werden. Conti et al. [120] konnten hingegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Inzidenz einer IPF und der Langzeitexposition gegenüber  $NO_2$ ,  $O_3$  und  $PM_{10}$  in einer Region in Norditalien nachweisen. Unadjustierte Modellberechnungen zeigten jedoch einen Zusammenhang zwischen erhöhten  $NO_2$ -Konzentrationen während der kalten Jahreszeit und der IPF-Inzidenz. Sack et al. [121] 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 Computertomografie, welche ungefähr 70% des Lungenvolumens abbildete. Ungefähr die Hälfte der Probanden erhielt beim 10-Jahres-Follow-up eine vollständige Lungen-Computertomografie. Die Wahrscheinlichkeit einer interstitiellen Abnormalität im Lungen-CT stieg bei einer höheren Langzeitexposition gegenüber  $NO_x$  (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- $\beta$ -Pathways durch Luftschadstoffe (z. B. Dieselabgase), welcher zu vermehrter Fibrogenese führt [122].

## 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. [123] 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. [58] etablierten  $PM_{2,5}$  als Risikofaktor für die Entstehung von Lungenkrebs mit einem um 8 % (95%KI: 1–16%) signifikant erhöhten Risiko, an Lungenkrebs zu versterben, pro  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$   $PM_{2,5}$ -Anstieg. Lepeule et al. [124] 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  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$   $PM_{2,5}$  sogar zu einer Risikozunahme von 37 % (95%KI: 7–75%) an Lungenkrebs zu versterben. Beelen et al. [125] 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  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Andere Rauchergruppen (Ex-Raucher, aktive Raucher) sowie Abschätzungen für die gesamte Kohorte wiesen kein signifikant erhöhtes Risiko auf. Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass verkehrsassoziierte Luftschadstoffe (traffic-related air pollution, TRAP) das Risiko für das Entstehen von Lungenkrebs erhöhen, dies jedoch gegenüber dem bei gleichzeitiger oder stattgehabter Zigarettenrauchexposition deutlich erhöhten Risiko statistisch nicht mehr auflösbar ist.

Auch Raaschou-Nielsen et al. [126] untersuchten anhand einer über 50 000 Personen starken dänischen Kohorte die Beziehung zwischen Lungenkrebsinzidenz und der Langzeitbelastung mit TRAP mit Fokus auf  $NO_x$ . Die Menschen, die der höchsten Belastung an  $NO_x$  ausgesetzt waren, hatten auch ein signifikant erhöhtes Risiko, an einem Lungenkrebs zu erkranken. Ebenso war das Risiko für Nichtraucher signifikant erhöht, die weniger als 50 m von einer vielbefahrenen Straße entfernt wohnten. Im Rahmen der großen ESCAPE-Studie konnten Raaschou-Nielsen et al. [127] bei insgesamt 312 944 Kohortenmitgliedern jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen  $NO_x$  bzw.  $NO_2$  und der Lungenkrebsinzidenz feststellen. Die Metaanalyse ergab allerdings ein signifikant erhöhtes Risiko bei erhöhten  $PM_{10}$ -Konzentrationen (HR 1,22 pro  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  [95%KI: 1,03–1,45]) sowie eine positive Assoziation mit  $PM_{2,5}$ , die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (HR 1,18 pro  $5\mu\text{g}/\text{m}^3$  [95%KI: 0,96–1,46]). Besonders Adenokarzinome der Lunge zeigten einen Zusammenhang mit erhöhter Feinstaubbelastung (HR 1,55 pro  $5\mu\text{g}/\text{m}^3$   $PM_{2,5}$  [95%KI: 1,05–2,29]). Fajersztajn et al. [128] betonen in ihrem Review, dass das relative Risiko, einen Lungenkrebs aufgrund von Luftverschmutzung zu entwickeln, zwar insgesamt gering ist, jedoch das attributable 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) [129]. 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 [130]. So erhöht sich das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, pro  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  Zunahme an  $NO_2$  um 4 % (95%KI: 1–8%) bzw. an  $NO_x$  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 [131]. 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  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Anstieg von  $PM_{2,5}$  bzw.  $PM_{10}$  [132]. Wie bereits beschrieben, scheinen v. a. Adenokarzinome mit erhöhten Feinstaubkonzentrationen assoziiert zu sein.

## Zusammenfassende Beurteilung

Adverse Effekte von Luftschadstoffen auf die Lungenfunktion in der Allgemeinbevölkerung und bei Patienten mit Lungenkrankungen 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  $O_3$ . 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, v. a. jene aus verkehrsbezogenen Quellen, wirken zudem lungenkanzerogen, insbesondere im Hinblick auf Adenokarzinome, wenngleich 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 substantizieren. Ebenfalls noch unbefriedigend ist die gegenwärtige Datenlage zur Frage genetischer Suszeptibilität im Hinblick auf adverse Effekte von Luft-

schadstoffen [11], der Bedeutung und Mechanismen epigenetischer wie transgenerationaler Wirkungen von Luftschadstoffexpositionen [133] sowie möglicher protektiver Wirkungen der Ernährung [12].

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literaturverzeichnis

- [1] Schulz H, Karrasch S, Bölke G et al. Atmen: Luftschadstoffe und Gesundheit. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.; 2018. [https://pneumologie.de/fileadmin/user\\_upload/DGP\\_Luftschadstoffe\\_Positionspapier\\_20181127.pdf](https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/DGP_Luftschadstoffe_Positionspapier_20181127.pdf)
- [2] GBD 2016 Risk Factors Collaborators. 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: 1345–1422
- [3] WHO. Ambient (outdoor) air quality and health Key facts. 2018. [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)
- [4] European Environment Agency. Air quality in Europe – 2017 report. 2017. <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2017>
- [5] European Environment Agency. Air quality in Europe – 2018 report. 2018. <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2018>
- [6] Schneider ACJ, Breitner S, Kraus U et al. Quantifizierung von umweltbedingten Krankheitslasten aufgrund der Stickstoffdioxid-Exposition in Deutschland. *Umweltbundesamt*; 2018
- [7] 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: 123
- [8] Pascal M, Corso M, Chanel O et al. Assessing the public health impacts of urban air pollution in 25 European cities: results of the Apekom project. *The Science of the total environment* 2013; 449: 390–400
- [9] WHO. Ambient (outdoor) air quality and health. 2018. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>
- [10] WHO. Evolution of WHO air quality guidelines: past, present and future. 2017. <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>
- [11] Minelli C, Wei I, Sagoo G et al. Interactive effects of antioxidant genes and air pollution on respiratory function and airway disease: a HuGE review. *American journal of epidemiology* 2011; 173: 603–620
- [12] Whyand T, Hurst JR, Beckles M et al. Pollution and respiratory disease: can diet or supplements help? A review. *Respiratory research* 2018; 19: 79
- [13] WHO. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: 2009. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44203>
- [14] Senechal H, Visez N, Charpin D et al. A Review of the Effects of Major Atmospheric Pollutants on Pollen Grains, Pollen Content, and Allergenicity. *The Scientific World Journal* 2015. doi:10.1155/2015/940243
- [15] Hornberg C, Claßen T, Steckling N 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
- [16] Stanek LW, Brown JS, Stanek J et al. 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. 01): S8–27
- [17] Zylka-Menhorn V. Luftschadstoffe Feinstäube – Winzlinge mit großer Wirkung. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102: A954–A958
- [18] Schober W, Behrendt H. Einfluss von Umweltfaktoren auf die Allergientestung. *HNO* 2008; 56: 752–756. doi:10.1007/s00106-008-1728-8
- [19] Costa DL. Historical Highlights of Air Pollution Toxicology. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology* 2018; 164: 5–8
- [20] Wichmann HE. Gesundheitliche Risiken von Stickstoffdioxid im Vergleich zu Feinstaub und anderen verkehrabhängigen Luftschadstoffen. *Umweltmedizin Hygiene Arbeitsmedizin* 2018; 23: 57–71
- [21] Wichmann H-E, Drexler H, Herr C et al. Wird die gesundheitliche Bedeutung von NO<sub>2</sub> in der öffentlichen Diskussion richtig eingeschätzt? *Umweltmedizin Hygiene Arbeitsmedizin* 2018; 23: 53–55
- [22] (US-EPA) USEPA. Integrated Science Assessment for Oxides of Nitrogen – Health Criteria EPA/600/R-15/068. 2016: 1-1148
- [23] Wichmann HE. Expertise zu gesundheitlichen Risiken von Stickstoffdioxid im Vergleich zu Feinstaub und anderen verkehrabhängigen Luftschadstoffen Bewertung durch internationale Expertengruppen. Interministeriellen Arbeitsgruppe „Luftreinhaltung“ der Landesregierung Baden-Württemberg 2018: 1–26
- [24] Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia 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: 785–795
- [25] Malsch AKF, Pinheiro JP, Krämer A et al. Zur Bestimmung von „Environmental/Burden of Disease“ (BoD/EBD) in Deutschland. Abschlussbericht. Materialien Umwelt und Gesundheit, 65. Bielefeld: Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst (LÖGD9 NRW); 2006
- [26] Prüss-Üstün A, Mathers C, Corvalán C et al. Introduction and methods: assessing the environmental burden of disease at national and local levels. 2003
- [27] Claßen T. Lärm macht krank! – Gesundheitliche Wirkungen von Lärmbelastungen in Städten. Informationen zur Raumentwicklung 2013; 3: 223–234
- [28] Lelieveld J, Klingmüller K, Pozzer A et al. Cardiovascular disease burden from ambient air pollution in Europe reassessed using novel hazard ratio functions. *European heart journal* 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz135
- [29] WHO. Over half a million premature deaths annually in the European Region attributable to household and ambient air pollution. 2018. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/news/news/2018/5/over-half-a-million-premature-deaths-annually-in-the-european-region-attributable-to-household-and-ambient-air-pollution>
- [30] WHO. Burden of disease from ambient air pollution for 2016. 2018. [https://www.who.int/airpollution/data/AAP\\_BoD\\_results\\_May2018\\_final.pdf](https://www.who.int/airpollution/data/AAP_BoD_results_May2018_final.pdf)
- [31] WHO. Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease. 2016. <http://www.who.int/phe/publications/air-pollution-global-assessment/en/>
- [32] WHO. Review of evidence on health aspects of air pollution – REVI-HAAP project: final technical report. 2013. <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
- [33] Life, death, and disability in 2016 The Global burden of disease study. *The Lancet* 2017; 390: 1083–1464
- [34] Cohen AJ, Brauer M, Burnett 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: 1907–1918
- [35] Plass D, Vos T, Hornberg C et al. Entwicklung der Krankheitslast in Deutschland Trends in disease burden in Germany – results, implications and limitations of the Global Burden of Disease Study. *Deutsches Arzteblatt international* 2014; 111: 629–638
- [36] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Germany – What risk factors drive the most death and disability combined? 2016. <http://www.healthdata.org/germany>, Abgerufen 18.10.2018
- [37] United States Environmental Protection Agency (EPA). Integrated Science Assessment (ISA) for Oxides of Nitrogen – Health Criteria (Final Report, 2016). 2016. <https://cfpub.epa.gov/ncea/isa/recordisplay.cfm?deid=310879>
- [38] Kettunen J, Lanki T, Tiittanen P et al. Associations of fine and ultrafine particulate air pollution with stroke mortality in an area of low air pollution levels. *Stroke* 2007; 38: 918–922
- [39] Lanzinger S, Schneider A, Breitner S 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
- [40] Wichmann HE, Spix C, Tuch T et al. Daily mortality and fine and ultrafine particles in Erfurt, Germany part I: role of particle number and particle mass. *Research report* 2000: 5–86, discussion 87–94
- [41] WHO. WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide: global update 2005: summary of risk assessment. 2006. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/69477>
- [42] Beelen R, Hoek G, Raaschou-Nielsen O 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: 525–533
- [43] Crouse DL, Peters PA, Villeneuve PJ 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: 482–489
- [44] Shi L, Zanobetti A, Kloog I et al. Low-Concentration PM<sub>2.5</sub> and Mortality: Estimating Acute and Chronic Effects in a Population-Based Study. *Environmental health perspectives* 2016; 124: 46–52
- [45] Pope CA 3rd, Ezzati M et al. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *The New England journal of medicine* 2009; 360: 376–386
- [46] Committee on the Medical Effects of Air Pollutants (COMEAP) Chaired by Kelly F. Associations of long-term average concentrations of nitrogen dioxide with mortality. 2018. [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)
- [47] Naess O, Nafstad P, Aamodt G et al. Relation between concentration of air pollution and cause-specific mortality: four-year exposures to nitrogen dioxide and particulate matter pollutants in 470 neighborhoods in Oslo, Norway. *American journal of epidemiology* 2007; 165: 435–443
- [48] Cesaroni G, Badaloni C, Gariazzo C et al. 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: 324–331
- [49] Jerrett M, Burnett RT, Pope A 3rd et al. Spatiotemporal Analysis of Air Pollution and Mortality in California Based on the American Cancer Society Cohort: Final Report. Sacramento: State of California Air Resources Board Research Division; 2011. <http://www.arb.ca.gov/research/apr/past/06-332.pdf>
- [50] Hoek G, Krishnan RM, Beelen R et al. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. *Environmental health: a global access science source* 2013; 12: 43
- [51] Bolte G, Bunge C, Hornberg C et al. Umweltgerechtigkeit. Chancengleichheit bei Umwelt und Gesundheit: Konzepte, Datenlage und Handlungsperspektiven. Bern: Hogrefe, vorm. Verlag Hans Huber; 2012
- [52] Sacks JD, Stanek LW, Luben TJ et al. Particulate matter-induced health effects: who is susceptible? *Environmental health perspectives* 2011; 119: 446–454
- [53] Bürkner HJ. Vulnerabilität und Resilienz – Forschungsstand und sozialwissenschaftliche Untersuchungsperspektiven. IRS-Working Paper; 2010; 43. Online Publikation (Zitierdatum 23.08.2018): <http://www.ecologyandsociety.org/vol12/iss1/art23>
- [54] Christmann G, Ibert O, Kilper H et al. Vulnerabilität und Resilienz in sozialräumlicher Perspektive. Begriffliche Klärungen und theoretischer Rahmen. Working Paper 44, Leibniz-Institut für Regionentwicklung und Strukturplanung 2011; 44. Online Publikation (Zitierdatum 23.08.2018): <http://www.ecologyandsociety.org/vol12/iss1/art23>
- [55] Burghardt D, Dederich M, Dziabel N. Vulnerabilität in verschiedenen Wissenschaften: Ein Überblick. Themenheft Verwundbarkeit und Widerstandskraft 2016; 39: 19–31
- [56] Riedel N, Machtoff M, Claßen T et al. 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: 109–117
- [57] Hartlik J, Machtoff M. Gesundheit in der Umweltprüfung. In: Baumgart S, Köchler H, Ritzinger A, et al. Hrsg. Planung für gesundheitsfördernde Städte Forschungsberichte der ARL 08. Hannover: Akademie für Raumforschung und Landesplanung; 2018: 168–195
- [58] Pope CA 3rd, Burnett RT et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *Jama* 2002; 287: 1132–1141
- [59] Brüske-Hohfeld I, Peters A. Epidemiological Studies on Particulate Air Pollution. In: Krug H Hrsg. Nanotechnology. Vol 2: Environmental Aspects. Weinheim: Wiley-VCH; 2008: 267–290
- [60] Heinrich J. Feinstaub und Allergien im Kindesalter. *Umweltmedizin* 2007; 10: 40–42
- [61] Shumake KL, Sacks JD, Lee JS et al. 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: 3–8
- [62] Bentayeb M, Simoni M, Baiz N et al. 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: 1149–1161
- [63] Gibson GJ, Loddenkemper R, Sibille Y et al. *The European Lung White Book: Respiratory Health and Disease in Europe*. Sheffield: European Respiratory Society; 2013
- [64] Analitis A, Katsouyanni K, Dimakopoulou K et al. Short-term effects of ambient particles on cardiovascular and respiratory mortality. *Epidemiology* (Cambridge, Mass) 2006; 17: 230–233
- [65] Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E 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: 521–531



- [66] Gryparis A, Forsberg B, Katsouyanni K 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: 1080–1087
- [67] Pope CA 3rd, Thun MJ et al. 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: 669–674
- [68] Int Panis L, Provost EB, Cox B et al. Short-term air pollution exposure decreases lung function: a repeated measures study in healthy adults. *Environmental health: a global access science source* 2017; 16: 60
- [69] Adam M, Schikowski T, Carsin AE et al. Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis. *The European respiratory journal* 2015; 45: 38–50
- [70] Bowatte G, Erbas B, Lodge CJ 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. *The European respiratory journal* 2017. doi:10.1183/13993003.02357-2016
- [71] 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: 41
- [72] Frischer T. Effects of outdoor pollutants on the respiratory health of children. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)* 2015; 165: 343–346
- [73] Mudway IS, Dundas I, Wood HE et al. Impact of London’s low emission zone on air quality and children’s respiratory health: a sequential annual cross-sectional study. *The Lancet Public health* 2019; 4: e28–e40
- [74] Gehring U, Gruzjeva O, Agius RM et al. Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. *Environmental health perspectives* 2013; 121: 1357–1364
- [75] Barone-Adesi F, Dent JE, Dajnak D et al. Long-Term Exposure to Primary Traffic Pollutants and Lung Function in Children: Cross-Sectional Study and Meta-Analysis. *PloS one* 2015; 10: e0142565
- [76] Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F 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: 1057–1067
- [77] Gauderman WJ, Urman R, Avol E et al. Association of improved air quality with lung development in children. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 905–913
- [78] Milanzi EB, Koppelman GH, Smit HA et al. Air pollution exposure and lung function until age 16 years: the PIAMA birth cohort study. *The European respiratory journal* 2018; 52. doi:10.1183/13993003.00218-2018
- [79] Simoni M, Baldacci S, Maio S et al. Adverse effects of outdoor pollution in the elderly. *Journal of thoracic disease* 2015; 7: 34–45
- [80] Xu Q, Li X, Wang S 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: e0153099
- [81] 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: 113–121
- [82] Li J, Sun S, Tang R et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2016; 11: 3079–3091
- [83] Hansel NN, McCormack MC, Kim V. The Effects of Air Pollution and Temperature on COPD. *Copd* 2016; 13: 372–379
- [84] Bloemsmas LD, Hoek G, Smit LAM. Panel studies of air pollution in patients with COPD: Systematic review and meta-analysis. *Environmental research* 2016; 151: 458–468
- [85] Kurmi OP, Semple S, Simkhada P et al. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010; 65: 221–228
- [86] 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: 232–239
- [87] Sehgal M, Rizwan SA, Krishnan A. Disease burden due to biomass cooking-fuel-related household air pollution among women in India. *Global health action* 2014; 7: 25326
- [88] Assad NA, Balmes J, Mehta S et al. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2015; 36: 408–421
- [89] Schikowski T, Sugiri D, Ranft U et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respiratory research* 2005; 6: 152
- [90] Cai Y, Schikowski T, Adam M et al. Cross-sectional associations between air pollution and chronic bronchitis: an ESCAPE meta-analysis across five cohorts. *Thorax* 2014; 69: 1005–1014
- [91] Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS et al. 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: 455–461
- [92] Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet (London, England)* 2014; 383: 1581–1592
- [93] Zheng XY, Ding H, Jiang LN et al. 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: e0138146
- [94] Holz O, Mucke M, Paasch K et al. Repeated ozone exposures enhance bronchial allergen responses in subjects with rhinitis or asthma. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2002; 32: 681–689
- [95] Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet (London, England)* 1994; 344: 1733–1736
- [96] Khreis H, Kelly C, Tate J et al. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environment international* 2017; 100: 1–31
- [97] Molter A, Simpson A, Berdel D et al. A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project. *The European respiratory journal* 2015; 45: 610–624
- [98] Gowers AM, Cullinan P, Ayres JG et al. Does outdoor air pollution induce new cases of asthma? Biological plausibility and evidence; a review *Respirology (Carlton, Vic)* 2012; 17: 887–898
- [99] 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: 47–56
- [100] Anderson H, Favarato G, Atkinson R. 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: 57–68
- [101] Fuertes E, Bracher J, Flexeder C et al. Long-term air pollution exposure and lung function in 15 year-old adolescents living in an urban and rural area in Germany: The GINIplus and LISAPlus cohorts. *International journal of hygiene and environmental health* 2015; 218: 656–665
- [102] Alexis NE, Carlsten C. Interplay of air pollution and asthma immunopathogenesis: a focused review of diesel exhaust and ozone. *International immunopharmacology* 2014; 23: 347–355
- [103] Beninca E, van Boven M, Hagenaars T et al. Space-time analysis of pneumonia hospitalisations in the Netherlands. *PloS one* 2017; 12: e0180797

- [104] Neupane B, Jerrett M, Burnett RT et al. Long-term exposure to ambient air pollution and risk of hospitalization with community-acquired pneumonia in older adults. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010; 181: 47–53
- [105] Hooper LG, Young MT, Keller JP et al. Ambient Air Pollution and Chronic Bronchitis in a Cohort of U. S. Women. *Environmental health perspectives* 2018; 126: 027005
- [106] Brugha R, Grigg J. Urban air pollution and respiratory infections. *Paediatric respiratory reviews* 2014; 15: 194–199
- [107] Hertz-Picciotto I, Baker RJ, Yap PS et al. Early childhood lower respiratory illness and air pollution. *Environmental health perspectives* 2007; 115: 1510–1518
- [108] MacIntyre EA, Gehring U, Molter A et al. Air pollution and respiratory infections during early childhood: an analysis of 10 European birth cohorts within the ESCAPE Project. *Environmental health perspectives* 2014; 122: 107–113
- [109] Darrow LA, Klein M, Flanders WD et al. Air pollution and acute respiratory infections among children 0-4 years of age: an 18-year time-series study. *American journal of epidemiology* 2014; 180: 968–977
- [110] Bai L, Su X, Zhao D et al. Exposure to traffic-related air pollution and acute bronchitis in children: season and age as modifiers. *J Epidemiol Community Health* 2018; 72: 426–433
- [111] Nhung NTT, Amini H, Schindler C et al. Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies. *Environmental pollution (Barking, Essex: 1987)* 2017; 230: 1000–1008
- [112] Jary H, Simpson H, Havens D et al. Household Air Pollution and Acute Lower Respiratory Infections in Adults: A Systematic Review. *PLoS one* 2016; 11: e0167656
- [113] Dherani M, Pope D, Mascarenhas M et al. Indoor air pollution from unprocessed solid fuel use and pneumonia risk in children aged under five years: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86: 390–398c
- [114] Day DB, Xiang J, Mo J et al. Association of Ozone Exposure With Cardiorespiratory Pathophysiologic Mechanisms in Healthy Adults. *JAMA internal medicine* 2017; 177: 1344–1353
- [115] Winterbottom CJ, Shah RJ, Patterson KC et al. Exposure to Ambient Particulate Matter Is Associated With Accelerated Functional Decline in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2018; 153: 1221–1228
- [116] Johannson KA, Vittinghoff E, Morisset J et al. Air Pollution Exposure Is Associated With Lower Lung Function, but Not Changes in Lung Function, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2018; 154: 119–125
- [117] Johannson KA, Vittinghoff E, Lee K et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *The European respiratory journal* 2014; 43: 1124–1131
- [118] Sese L, Nunes H, Cottin V et al. Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2018; 73: 145–150
- [119] de Jong K, Vonk JM, Zijlema WL et al. Air pollution exposure is associated with restrictive ventilatory patterns. *The European respiratory journal* 2016; 48: 1221–1224
- [120] Conti S, Harari S, Caminati A et al. The association between air pollution and the incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Northern Italy. *The European respiratory journal* 2018. doi:10.1183/13993003.00397-2017
- [121] Sack C, Vedral S, Sheppard L et al. Air pollution and subclinical interstitial lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) air-lung study. *The European respiratory journal* 2017. doi:10.1183/13993003.00559-2017
- [122] Johannson KA, Balmes JR, Collard HR. Air pollution exposure: a novel environmental risk factor for interstitial lung disease? *Chest* 2015; 147: 1161–1167
- [123] Dockery DW, Pope CA3rd et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *The New England journal of medicine* 1993; 329: 1753–1759
- [124] Lepeule J, Laden F, Dockery D et al. Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow-up of the Harvard Six Cities study from 1974 to 2009. *Environmental health perspectives* 2012; 120: 965–970
- [125] Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and lung cancer risk. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2008; 19: 702–710
- [126] Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Hvidberg M et al. Lung cancer incidence and long-term exposure to air pollution from traffic. *Environmental health perspectives* 2011; 119: 860–865
- [127] Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R 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). *The Lancet Oncology* 2013; 14: 813–822
- [128] Fajersztajn L, Veras M, Barrozo LV et al. Air pollution: a potentially modifiable risk factor for lung cancer. *Nature reviews Cancer* 2013; 13: 674–678
- [129] Benbrahim-Tallaa L, Baan RA, Grosse Y et al. Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *Lancet Oncol* 2012; 13: 663–664
- [130] Hamra GB, Laden F, Cohen AJ et al. Lung Cancer and Exposure to Nitrogen Dioxide and Traffic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environmental health perspectives* 2015; 123: 1107–1112
- [131] Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *The Lancet Oncology* 2013; 14: 1262–1263
- [132] Hamra GB, Guha N, Cohen A et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environmental health perspectives* 2014; 122: 906–911
- [133] Melen E, Barouki R, Barry M et al. Promoting respiratory public health through epigenetics research: an ERS Environment Health Committee workshop report. *The European respiratory journal* 2018. doi:10.1183/13993003.02410-2017