

Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

**Entwicklung eines Dosis-Wirkungs-Modells zur Risikobeurteilung
der Ozonbelastung auf Atemwege und Lunge im
Frachtflugverkehr –
Systematischer Review und Meta-Analyse experimenteller
Expositionsstudien im Zeitraum von 1960 – 2012**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig- Maximilians- Universität München

vorgelegt von

Sandra Pöschinger

geboren in Hutthurm

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Rudolf A. Jörres

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Thomas Endermann, Priv. Doz. H. Leuchte

Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiterin: Frau Dr. med. U. Ochmann

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Hintergrund.....	5
1.1.1	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Ozon	6
1.1.2	Ozon in der Erdatmosphäre	7
1.1.3	Ozoneffekte auf den Menschen	8
1.1.4	Terrestrische Grenzwerte für Ozon	13
1.1.5	Arbeitsplätze mit erhöhter Ozonexposition.....	13
1.1.6	Ozon und Lungenfunktion	16
1.2	Zielsetzung der Arbeit	18
2	Material und Methoden.....	20
2.1	Gesamtliteraturtabelle.....	20
2.1.1	Ein-und Ausschlusskriterien	20
2.1.2	Suchstring	21
2.1.3	Datenextraktion Gesamtliteraturtabelle.....	22
2.1.4	Auswahl geeigneter Studien zur Berechnung des Dosis-Wirkungsprofils	23
2.2	Rechenmodell	27
2.2.1	Methode der statistischen Auswertung	27
2.2.2	Von Lufthansa AG zur Verfügung gestellte Messdaten	30
2.2.2.1	Daten von Lufthansa Cargo	30
2.2.2.2	Lufthansa Passage	34
2.3	Qualitative Darstellung von Symptomen	37
2.4	Qualitative Darstellung von zellulären und biochemischen Veränderungen	37
3	Ergebnisse.....	39
3.1	Anzahl von Studien in der Haupttabelle.....	39

3.2	Studien für die Berechnung des Dosis-Wirkungsmodells	39
3.3	Beschreibende Analyse Kerngruppe	42
3.4	Beschreibende Analyse der Gruppen 1 – 6	47
3.5	Quantitative Analysen	48
3.5.1	Univariate Analysen Kern	49
3.5.2	Multivariate Analysen Kern	51
3.5.3	Kombinierte Prädiktoren	54
3.5.4	Hinzunahme der über den Kern hinaus verfügbaren Studien (explorative Sensitivitätsanalyse mittels Standardregression)	57
3.5.5	Univariate Analyse Gruppen	64
3.5.6	Prüfung auf Nichtlinearität	65
3.5.7	Fazit der explorativen Analysen mittels linearer Standardregression	65
3.6	Meta-Regression	66
3.7	Gemessene Expositionen gegenüber Ozon im Frachtbetrieb der LH Cargo	70
3.7.1	Vorhersage erwarteter Lungenfunktions-Reaktionen anhand der gemessenen Ozonwerte	71
3.8	Qualitative Beschreibung von Symptomen nach Ozoninhalation	82
3.9	Qualitative Beschreibung zellulärer und biochemischer Veränderungen	85
4	Diskussion	88
4.1	Systematischer Review	88
4.1.1	Quantitative Auswertung	89
4.1.1.1	Diskussion und Bewertung der quantitativen Analyse	90
4.1.2	Qualitative Auswertung	94
4.1.2.1	Symptome der oberen Atemwege	94
4.1.2.2	Symptome der unteren Atemwege	95
4.1.2.3	Nicht-respiratorische Symptome	97
4.1.2.4	Zelluläre und biochemische Veränderungen	97

4.1.3	Susceptible Subgruppen und Genetik	101
4.1.4	Ältere Menschen	102
4.1.4.1	Allergische Erkrankungen der Atemwege	103
4.1.4.2	COPD	107
4.1.5	Weitere Einflussfaktoren auf die Reaktion gegenüber Ozon	107
4.1.5.1	Ventilation.....	107
4.1.5.2	Repetitive Expositionen	109
4.1.5.3	Trianguläre Belastungsprofile.....	109
4.1.6	Langzeiteffekte von Ozon	111
4.1.7	Karzinogenität	113
4.2	Auswirkungen der Ozon-Expositionen auf Flugpersonal	118
4.2.1	Ozonkonzentrationen während des Fluges in Flugzeugen ohne Ozonfilter.....	118
4.2.2	Anwendung der quantitativen Analyse des systematischen Reviews auf den Flugverkehr	118
4.2.3	Empfehlungen für den Arbeitsschutz von fliegendem Personal bezüglich der Ozonexposition.....	119
4.3	Ausblick.....	120
5	Zusammenfassung.....	121
6	Anhang.....	124
6.1	Flowchart Literaturrecherche	124
6.2	Zeitlicher Ablaufplan.....	125
6.3	Referenztabellen	127
6.3.1	Spirometrieformel nach Quanjer 1993	127
6.3.2	Mikrozensus Deutschland 2009	127
6.3.3	NHANES-National Health and Nutrition Survey USA 2004	127
6.3.4	Formel zur Berechnung der Körperoberfläche	127
6.4	Abkürzungsverzeichnis	129

6.5	Einteilung der Studien in verschiedene Gruppen	134
6.6	Auszug aus den Tabellen	137
6.6.1	Hauptdatentabelle	137
6.6.2	Berechnungstabelle Gruppe 1	140
6.6.3	Berechnungstabelle Gruppe 2	142
6.6.4	Berechnungstabelle Gruppe 3	153
6.6.5	Berechnungstabelle Gruppe 4a	157
6.6.6	Berechnungstabelle Gruppe 4b	161
6.6.7	Berechnungstabelle Gruppe 5	165
6.6.8	Berechnungstabelle Gruppe 6	172
6.6.9	Symptomentabelle	174
6.6.10	Tabelle der zellulären und biochemischen Veränderungen	184
6.6.11	Tabelle Angaben zur Ruheminutenventilation VE_{rest}	194
6.7	Abbildungsverzeichnis	195
6.8	Tabellenverzeichnis	197
7	Literaturverzeichnis Gutachten	201

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

In den letzten Jahrzehnten wurde die Frage nach gesundheitsadversen Effekten einer Exposition gegenüber Ozongas vielfach öffentlich diskutiert und in epidemiologischen und experimentellen Studien wissenschaftlich erforscht. Das Hauptaugenmerk der Untersuchungen lag hierbei zumeist auf der Bewertung von Ozonbelastungen in terrestrischer Umgebung, in welcher Ozon als Teil des urbanen Smogs überwiegend aus Vorläuferschadstoffen von Auto- und Industrieabgasen gebildet wird. Das Inhalationsgas Ozon stand im Verdacht, beim Menschen u.a. Symptome der Atemwegsreizung und unspezifische Beschwerden wie Kopfschmerzen und Schwindel auslösen zu können. In Folge einer stetigen Zunahme des sog. „Ozonloches“, einer Lücke im stratosphärischen Ozonmantel, geriet auch nicht-terrestrisches Ozon vermehrt in den Fokus des öffentlichen und wissenschaftlichen Interesses. Natürliches, erdfernes Ozon findet sich überwiegend in der 15-50 km von der Erdoberfläche entfernt liegenden Stratosphäre und wird aus einer Reaktion von Sauerstoffmolekülen mit Sonnenlicht gebildet. In diesem Teil der Atmosphäre fungiert Ozon als schützende Gasschicht, welche die Erdoberfläche gegenüber einer zu intensiven UV-Einstrahlung durch die Sonne abschirmt. Im Gegensatz zur darunterliegenden Troposphäre, in welcher Ozon überwiegend anthropogen aus Schadstoffgasen generiert wird, erfolgt die Bildung von Ozon in der Stratosphäre auf natürlichem Wege.

Mit Vorkommen von Ozon in beiden Atmosphärenschichten ist mit einem Auftreten von potenziell gesundheitsadversen Effekten des Inhalationsgases sowohl in der erdnahen Troposphäre als auch in der erdfernen Stratosphäre zu rechnen. Der Erforschung von Auswirkungen einer inhalativen Ozonbelastung auf die Gesundheit des Menschen kommt damit eine große Bedeutung sowohl terrestrisch als auch stratosphärisch z.B. im Rahmen des Arbeitsschutzes von Mitarbeitern im Flugverkehr zu.

1.1.1 Physikalisch-chemische Eigenschaften von Ozon

Ozon (chemische Summenformel O_3) ist ein aus 3 Sauerstoffatomen bestehendes Molekül und stellt eine hochreaktive Form des Sauerstoffs dar. Bei Raumtemperatur und normalem Luftdruck ist es ein farbloses Gas mit hohem Oxidationspotenzial, welches auch organische Materialien wie biologische Membranen angreifen kann Falbe J. (1), (2).

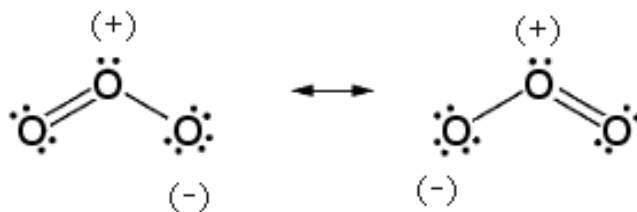


Abb.: 1 Strukturformel Ozonmolekül

Unterhalb seines Schmelzpunktes von $-192,5^{\circ}C$ liegt Ozon in festem Aggregatzustand als schwarze bis violette Kristallformation vor. In flüssigem Zustand zeigt es sich tiefblau mit einem Siedepunkt von $-111,9^{\circ}C$ bei 1013 mbar. Seine molare Masse beträgt 48,0 g/mol.

Der Begriff Ozon entstammt dem griechischen Wort „ozéin“= riechen, da das Gas einen charakteristisch stechenden Geruch nach Nelke, Heu oder auch Chlor aufweist. Dieser ist ab einer Konzentration von ca. 0,01 ppm wahrnehmbar (1). Im Jahre 1851 wurden die physikalisch-chemischen Eigenschaften und die reizende Wirkung von Ozon von dem deutsch-schweizerischen Wissenschaftler C.F. Schönbein erstmals erwähnt. Dieser inhalierte das Gas im Selbstversuch und entwickelte daraufhin eine „schmerzhaft Affektion der Brust“ sowie einen „gefährlichen Husten“ (3).

Ozonkonzentrationen werden üblicherweise anhand des Internationalen Einheitensystems (SI) in Masse pro Volumen ($\mu g/m^3$) angegeben. Eine weitere, oft verwendete Angabe ist die Angabe in Milliardstel- bzw. Millionstel-Volumenanteilen wie parts per billion (ppb) und parts per million (ppm). Hierbei gilt unter standardisierten Normalbedingungen:

$$1 \text{ ppb} = 0,001 \text{ ppm} = 2,15 \mu g/m^3 O_3.$$

1.1.2 Ozon in der Erdatmosphäre

Ozon wird in verschiedenen Anteilen der Erdatmosphäre unter Einwirkung von UV-Strahlung gebildet. Neunzig Prozent des Gases entstehen in der Stratosphäre (lat. strätum, „Decke“ und griech. sphaîra, „Kugel“), einer Atmosphärenschicht, welche sich zwischen 15 bis 50 km oberhalb der Erdoberfläche erstreckt. In 15-30 km Höhe enthält sie die sog. „Ozonschicht“, welche die Erdoberfläche vor zu intensiver UV-Einstrahlung durch die Sonne schützt und die durch die Sonne aufgenommene Wärme in die obere Atmosphäre abstrahlt. Die unmittelbar unterhalb der Stratosphäre liegende Schicht, die sog. Troposphäre, enthält die restlichen 10% des atmosphärischen Ozons.

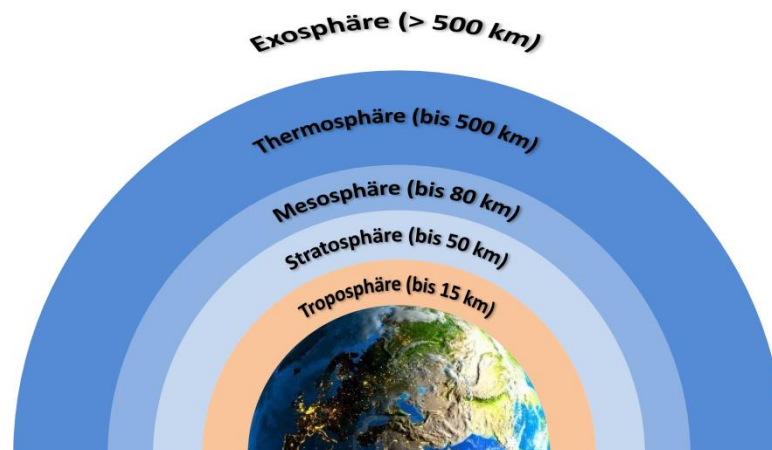


Abb.: 2 Schichten der Erdatmosphäre (eigene Darstellung)

Die Bildung von Ozon in der Stratosphäre erfolgt auf natürliche Weise aus den umgebenden Elementen. Durch die Anlagerung eines Sauerstoffatoms (O^*) an ein Sauerstoffmolekül (O_2) wird Ozon unter Einwirkung von kurzwelligem Sonnenlicht gebildet. Dabei stellen sowohl Sauerstoffmolekül als Stickstoffdioxid jeweils ein Sauerstoffatom als Reaktionspartner zur Verfügung. Abb. 3 stellt die Bildung von stratosphärischem Ozon dar:

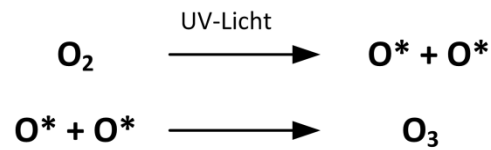


Abb.: 3 Bildung von stratosphärischem Ozon. Die Einstrahlung von kurzwelligem UV-Licht auf atmosphärischen Sauerstoff führt in einem zweistufigen Reaktionsprozess zur Bildung von Ozon.

In der der Erdoberfläche unmittelbar aufliegenden Troposphäre (griech. tropé „Wendung, Kehre“ und sphaîra „Kugel“) erfolgt die Bildung von Ozon auf nicht-natürlichem Wege. Auch kommt dem Gas hier keine Schutzfunktion zu. Vielmehr wird Ozon über die Reaktion von Flüchtigen Organischen Verbindungen (VOCs = volatile organic compounds) und Stickoxiden (NO_x) unter Einwirkung von kurzwelligem Sonnenlicht gebildet. Hauptquellen von Flüchtigen Organischen Verbindungen und Stickoxiden stellen Industrien, Fabriken und Autoabgase dar. Die Ursprünge troposphärischen Ozons sind somit anthropogener Natur. Das Gas selbst stellt einen Großteil des sog. urbanen Smogs dar. Abb. 4 zeigt die Entstehung von Ozon im terrestrischen Bereich:

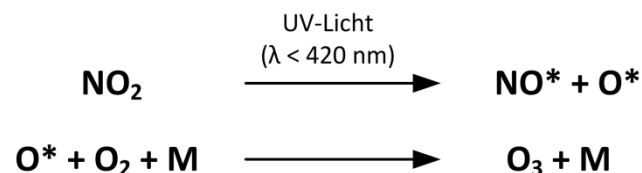


Abb.: 4 Bildung von troposphärischem Ozon. Die Einstrahlung von UV-Licht auf Vorläuferschadstoffe wie Stickoxide (NO) führt in einem zweistufigen Prozess zur Bildung von terrestrischem Ozon. (M=physikalisch benötigter Reaktionspartner)

1.1.3 Ozoneffekte auf den Menschen

Ozon liegt in der Atmosphäre in gasförmigem Zustand vor und besitzt ein hohes Oxidationspotenzial. Folge ist eine starke Reaktionsfreudigkeit gegenüber biologischen Geweben (2). Die Aufnahme des Gases erfolgt beim Menschen primär über die Atemwege, in welchen 95% des inhalierten Ozons resorbiert werden. Gesundheitliche Effekte sind daher vor allem an Atemwegen und Lungengewebe zu erwarten (4). Etwa 40% des Gases werden nach

Inhalation in den oberen Atemwegen aufgenommen. Die restliche Ozonmenge wird in tieferliegende Atemwegsabschnitte transportiert und dort resorbiert (5).

Aufgrund seiner Lipophilie besitzt Ozon die Eigenschaft, bis in feinste Verästelungen der Bronchiolen und Alveolen vorzudringen (6). Trifft es dabei auf biologische Gewebe, so entfaltet es aufgrund seiner hohen Reaktivität bereits am Auftreffort seine oxidative Wirkung (7). Ozon reagiert mit ungesättigten Fettsäuren der Zellmembranen des Lungenendothels sowie mit einem darauf vorhandenen Flüssigkeitsfilm, der sog. endothelial lining fluid (ELF). Dabei werden Lipid-Ozonierungsprodukte (LOPs) wie Aldehyde und Hydroxyhydroperoxide (8) und freie Radikale gebildet (4). Diese Reaktionsprodukte führen zum einen zu einer direkten Schädigung des oberflächlichen Lungengewebes, zum anderen zu einer sekundären Schädigung des tieferliegenden Gewebes durch Aktivierung einer proinflammatorischen Mediator-Kaskade (9, 10). Eine Inhalation von Ozon hat somit nicht nur unmittelbare Effekte auf die Lungenoberfläche, sondern verursacht auch Veränderungen in den tieferen Gewebsschichten (7).

Zum Schutz vor freien Radikalen enthält der dem Bronchial- und Lungenendothel aufliegende Flüssigkeitsfilm antioxidative Substanzen wie reduziertes Glutathion, Ascorbinsäure, Harnsäure und Vitamin E. Findet eine ausreichend hohe und lange Ozonexposition statt, so ist der protektive Mechanismus der Antioxidantien nicht mehr ausreichend wirksam und Lungenschäden treten auf (4).

Neben der Bildung von freien Radikalen führt eine inhalative Aufnahme von Ozon zu einer Stimulation von Nervenfasern des Typs C in den trachealen Aufzweigungen der Atemwege. Dies hat eine reflektorische Inhibierung der maximal möglichen Einatmung zur Folge mit einer in der Spirometrie messbaren Verringerung der sog. Forcierten Vitalkapazität (FVC), dem nach maximaler Inspiration maximal ausatembaren Volumen. Des Weiteren führt die Stimulation der Nervenfasern zu unangenehmen Empfindungen im Brustbereich und z.T. sogar zu Schmerzen beim Ein- und Ausatmen, da die Nervenfasern des Typs C als Nozizeptoren im Bronchialbaum fungieren. Neben einer Abnahme der Forcierten Vitalkapazität kann in der Spirometrie nach Ozoninhalation auch eine Abnahme der sog. Forcierten Einsekundenkapazität (FEV_1) gemessen werden (11). Die FEV_1 ist das innerhalb einer Sekunde maximal exhalierbare Lungenvolumen und stellt in der Spirometrie ein indirektes Maß für die Bronchienweite dar.

In den letzten Jahrzehnten wurden beim Menschen nach Ozonexposition vor allem Änderungen von Lungenfunktionsparametern, Veränderungen zellulärer und biochemischer Bestandteile in Bronchialsekret und Blut, sowie das Auftreten von Symptomen wissenschaftlich untersucht. Veränderungen vor und nach Intervention wurden dabei vor allem in kontrollierten Expositionsstudien erfasst. In diesen Studien wurden Teilnehmer über einen bestimmten Zeitraum gegenüber einer definierten Ozonkonzentration exponiert und dabei auftretende Symptome und spirometrische Veränderungen erfasst. Der Großteil der in der Literatur beschriebenen Studien führte dabei Untersuchungen an gesunden, jungen Teilnehmern durch. Weniger Studien befassten sich mit den zu erwartenden gesundheitlichen Effekten auf Patienten mit Erkrankungen wie Asthma bronchiale bzw. chronisch-obstruktiver Bronchitis oder mit älteren Probanden über 60 Jahren. Ziel dieser Untersuchungen war die Identifikation sensibler Subgruppen in der Bevölkerung, bei welchen eine erhöhte Reagibilität gegenüber Ozon vermutet wurde.

Kontrollierte Expositionsstudien fanden meist in speziell dafür konstruierten Kammern mit Ozonzufuhranlagen statt. Per Mundstück oder Reservoirbeutel wurde Ozon bzw. ein Ozon-Luftgemisch in die Kammer eingeleitet. Waren keine Kammern bzw. Zufuhranlagen vorhanden, so wurde mit Ozon angereicherte Raumluft in einem normalen Untersuchungszimmer eingeatmet. Während einer Ozoninhalation befanden sich die an den Studien teilnehmenden Probanden in Ruhe oder waren einer körperlichen Belastung an verschiedenen Geräten wie z.B. an einem Fahrradergometer oder Laufband ausgesetzt. Angewendet wurden sowohl Protokolle mit kontinuierlicher Bewegung (continuous exercise) als auch Protokolle mit einem Wechsel zwischen definierten Ruhe- und Bewegungsphasen (intermittent exercise). Ziel einer Durchführung von körperlicher Bewegung war die Nachahmung alltäglicher Beschäftigungen im Freien wie z.B. körperlicher Arbeit oder Sport. Da körperliche Anstrengung zu einer erhöhten Atemfrequenz pro Zeit führt, resultiert eine erhöhte Ozonaufnahme pro Zeit. In den einzelnen Studien wurde die jeweilige Ozonkonzentration als auch die Expositionsdauer variiert. Neben Protokollen mit gleicher Konzentration wurden auch Protokolle mit variierendem Ozongehalt pro Exposition, sog. trianguläre Profile, angewendet.

Zur Einschätzung einer möglichen Gesundheitsgefährdung der Bevölkerung durch Ozon können neben kontrollierten experimentellen Studien auch epidemiologische Untersuchungen herangezogen werden. In epidemiologischen Erhebungen wird versucht, in der Bevölkerung

auftretende Beschwerden in Korrelation zu zeitgleich in der Außenluft gemessenen Ozonkonzentrationen zu setzen.

Ein Problem bei der Bewertung so erhobener Ozoneffekte ist, dass Ozon in der Außenluft praktisch nie als einziger Luftschadstoff auftritt und beobachtbare Effekte aus einer synergistischen Wirkung mehrerer Luftschadstoffe resultieren. Das Ausmaß der durch Ozon allein verursachten Effekte ist nicht genau beurteilbar. Es erscheint somit sinnvoll, für die vorliegende Arbeit primär experimentelle Studien auszuwerten, da hierdurch eine bessere Einschätzung der durch Ozon verursachten Wirkungen auf den Menschen möglich ist.

Vergleicht man die Ergebnisse von bisher durchgeführten kontrollierten Expositionsstudien, so zeigen sich nach akuter Ozonexposition reversible Veränderungen der Lungenfunktion, eine unspezifische bronchiale Hyperreagibilität und das Auftreten verschiedener respiratorischer und nicht-respiratorischer Symptome (12). Das Ausmaß der interindividuell variablen Lungenfunktionseinschränkung ist dabei abhängig von der sog. effektiven Dosis an Ozon, die inhaliert wird (13, 14). Die effektive Dosis ist definiert als das Produkt von Ozonkonzentration, Expositionszeit und Minutenventilation normiert pro Körperoberfläche (KOF). Die Abnahme der Lungenfunktion korreliert dabei primär mit Höhe der Ozonkonzentration sowie sekundär mit Zunahme der Minutenventilation (15).

Neben der Höhe der effektiven Dosis scheinen auch andere Einflussfaktoren eine Rolle für die verschiedenen Reaktionen der einzelnen Individuen auf die Inhalation von Ozon zu spielen (16). So wird angenommen, dass genetische Polymorphismen in oxidativen Stressgenen zu einer Zunahme von respiratorischen Symptomen führen und das Risiko an Asthma bronchiale zu erkranken, erhöhen. Die durch den Polymorphismus bedingte, veränderte Aktivität antioxidativer Enzymsysteme hat einen verminderten Abbau schädlicher Ozonprodukte und damit zu einer verstärkten Reaktion gegenüber Ozon zur Folge (17). Auch andere Faktoren wie Geschlecht und Alter sowie das Vorhandensein von chronischen Lungenerkrankungen können eine veränderte Empfindlichkeit gegenüber Ozon mit sich zu bringen (15, 18-22). Ältere Menschen haben nach Ozoninhalation über ein vermindertes Auftreten von Symptomen berichtet. Auch ist das Ausmaß ihrer Lungenfunktionseinschränkung gegenüber jungen Probanden geringer, wie ein Vergleich von Drechsler-Parks et al. aus dem Jahre 1987 zeigt (23). Wird Ozon bei Gesunden über längere Zeit bzw. repetitiv mit kurzem zeitlichen Abstand appliziert, so scheint ein Gewöhnungseffekt aufzutreten, der im longitudinalen Verlauf eine verringerte Lungenfunktionseinschränkung mit sich bringt (24-26). Erfolgt eine repetitive Gabe ein- und derselben Konzentration im Abstand von mehreren Wochen, so

haben die Probanden eine für sie individuell typische und immer wieder reproduzierbare Einschränkung der Lungenfunktion. Das Ausmaß der Lungenfunktionsreaktion ist also zu einem gewissen Grad vorhersagbar und reproduzierbar. So zeigt ein Versuch von McDonnell et al. 1985 zum Beispiel, dass die wiederholte Gabe von $\geq 0,18$ ppm Ozon im Abstand von mehreren Wochen bis Monaten bei Probanden zu einer wiederholt gleichen, individuellen Reaktion der FEV₁ führte und diese Reaktion bis zu 10 Monate anhaltend war (27).

Neben Veränderungen der Lungenfunktion wurden in manchen Expositionsstudien auch neu aufgetretene bzw. sich verschlimmernde Symptome evaluiert. Hierbei wurden neben Beschwerden der oberen und unteren Atemwege auch nicht-respiratorische Symptome wie Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Augenbrennen erhoben (28-30). Bei den respiratorischen Symptomen waren vor allem Schmerzen bei tiefer Inspiration, Brustenge und keuchender Atem vorherrschend (31). Auch eine unspezifische bronchiale Hyperreagibilität nach Ozoninhalation wurde berichtet (32).

Analysen von menschlichen Atemwegssekreten und Blutproben ergaben erhöhte Werte für Entzündungszellen und -mediatoren als Hinweis auf eine ozoninduzierte inflammatorische Reaktion (21). Unter anderem war hier eine Zunahme von Zytokinen und neutrophilen Granulozyten zu sehen (33-36). Eine 1994 veröffentlichte Tierstudie an Ratten und Mäusen wies nach langdauernder und hochdosierter Ozongabe ein Auftreten von Lungenadenomen bzw. -karzinomen (37) nach, so dass die Frage nach einer möglichen kanzerogenen Wirkung beim Menschen gestellt wurde und weitere Untersuchungen diesbezüglich gefordert wurden.

1.1.4 Terrestrische Grenzwerte für Ozon

Auf Basis experimenteller und epidemiologischer Daten der letzten Jahrzehnte wurde zum Schutz der öffentlichen Gesundheit ein Grenzwert für terrestrisch gebildetes Ozon definiert. Ziel dieses Grenzwertes ist, die Bevölkerung während des Aufenthalts im Freien vor den Auswirkungen von höheren Ozonwerten zu schützen. Derzeit erfolgt eine Information der Bevölkerung über Zeitungen, Fernsehen und Internet bei Überschreiten des aktuellen 1-h-Mittelwertes von $180 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Als 8-Stunden-Mittelwert, welcher maximal an 25 Tagen pro Jahr überschritten werden darf, wird ein Wert von $<120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ angestrebt. Bei darüber liegenden Ozonwerten wird u.a. empfohlen, vermeidbare, schwere körperliche Arbeiten nicht in die frühen Nachmittagsstunden zu legen, da hier meist die höchsten Ozonbelastungen auftreten. Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die derzeit gültigen Grenzwerte:

Informations- und Warnwerte	
Informationsschwelle	$180 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Alarmschwelle	$240 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Zielwerte:	
Gesundheitsschutz	$120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Höchster Achtstundenmittelwert des Tages. Darf an höchstens 25 Tagen pro Kalenderjahr überschritten werden, gemittelt über 3 Jahre
Langfristige Ziele	
Gesundheitsschutz	$120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Höchster Achtstundenmittelwert des Kalenderjahres

Tab. 1 Derzeit gültige Ozongrenzwerte im terrestrischen Bereich

1.1.5 Arbeitsplätze mit erhöhter Ozonexposition

Einer erhöhten Ozonexposition am Arbeitsplatz sind alle Berufsgruppen ausgesetzt, die ihrer beruflichen Tätigkeit im Freien nachgehen, z.B. in der Bauwirtschaft sowie im Straßen-, Gleis- und Landschaftsbau und der Landwirtschaft. Aber auch an Arbeitsplätzen mit

Schweißverfahren wird Ozon durch ultraviolette Strahlung aus dem in der Umgebungsluft enthaltenen Sauerstoff gebildet. Die höchsten Emissionen mit bis zu 1,7 mg pro Sekunde wurden beim Metallinertgasschweißen (MIG-Schweißen) gemessen (38).

Aufgrund natürlicherweise hoher Ozonkonzentrationen in 10.000 bis 15.000 Metern Höhe, in der sich der Personen- und Güterverkehr des Flugbetriebs bewegt, sind auch Piloten und Flugbegleiter im Laufe ihres Berufslebens einer regelmäßigen und über einen längeren Zeitraum bestehenden Ozonexposition ausgesetzt. Zur Belüftung der Bordkabinen wird ozonhaltige Außenluft verwendet, so dass auch im Inneren des Flugzeuges eine möglicherweise gesundheitsrelevante Konzentration an Ozongas erreicht werden kann. Zur Verringerung der Ozonbelastung an Bord ist es möglich, ozonabbauende Filteranlagen (Konverter) einzubauen. Derzeit sind jedoch noch nicht alle Flotten mit ozonabbauenden Filtersystemen ausgestattet.

Für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz werden zum Schutz der Arbeitnehmer Arbeitsplatzgrenzwerte definiert. Diese beziehen sich auf gesunde Arbeitnehmer und eine maximal 8-stündige, tägliche Exposition. Bei Einhaltung dieser Richtwerte ist auch über ein gesamtes Arbeitsleben nicht mit einer gesundheitlichen Schädigung zu rechnen.

Für eine berufliche Exposition gegenüber Ozon am Arbeitsplatz existiert derzeit kein gesetzlich festgelegter Grenzwert (AGW-Arbeitsplatzgrenzwert). Abbildung 5 auf Seite 15 beschreibt die allgemeine Definition eines Arbeitsplatzgrenzwertes:

Nach § 3 Abs. 6 der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) ist der Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) ein Grenzwert für die zeitlich gewichtete, durchschnittliche Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz in Bezug auf einen gegebenen Referenzzeitraum.

Er gibt an, bei welcher Konzentration eines Stoffes akute oder chronische schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit im Allgemeinen nicht zu erwarten sind

Arbeitsplatzgrenzwerte sind Schichtmittelwerte bei in der Regel täglich achtstündiger Exposition an 5 Tagen pro Woche während der Lebensarbeitszeit.

Expositionsspitzen während einer Schicht werden entsprechend Nummer 2.3 mit Kurzzeitwerten beurteilt (39).

Abb.: 5 Allgemeine Definition eines sog. Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW) für die Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz. Der AGW wird vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales als Rechtsgrundlage definiert und als Empfehlung in den Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 900) niedergeschrieben.

Arbeitsplatzgrenzwerte werden vom Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMA) definiert. Sie werden in den Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 900) niedergelegt. Zu Ozon wird dort aktuell ausgeführt:

„Bei Stoffgemischen, die chemisch-irritativ wirkende Stoffe enthalten (z. B. gasförmige Stoffe wie Ozon und Stickoxide), sind synergistische Wirkungen zu erwarten, die wissenschaftliche Diskussion [darüber] ist aber noch nicht abgeschlossen. Die gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisse erlauben derzeit jedoch keine Quantifizierung dieser Einflüsse“ (40).

Parallel zu den AGW des AGS definiert auch eine Kommission der Deutschen Forschungsgesellschaft (MAK-Kommission der DFG) Werte für die „Maximale Arbeitsplatz-Konzentration“, die sog. MAK-Werte. Der MAK-Wert beschreibt die

„maximal zulässige Konzentration eines Stoffes, Gases oder Dampfes bzw. Schwebstoffes in der Luft am Arbeitsplatz, bei der kein Gesundheitsschaden zu erwarten ist, auch wenn man der Konzentration in der Regel 8 Stunden täglich, maximal 40 Stunden in der Woche ausgesetzt ist“ (41).

Aufgrund bis dato bekannter gesundheitlicher Effekte von Ozon auf den Menschen wurde 1958 ein MAK-Wert für Ozon am Arbeitsplatz festgelegt. Dieser Wert betrug 0,10 ppm (42) und war bis insgesamt bis 1994 gültig. Im Jahre 1973 wurde der Grenzwert als „nicht befriedigend begründet“ bezeichnet, und eingehendere Felduntersuchungen bezüglich einer möglichen Gesundheitsgefährdung des Menschen durch Ozon wurden gefordert (43). Da sich im Rahmen einer US-amerikanischen Tierstudie eine erhöhte Inzidenz von Lungentumoren (alveoläre und bronchiale Adenome sowie Karzinome) bei weiblichen Ratten fand (37), wurde Ozon von der MAK-Kommission 1995 schließlich als ein Kanzerogen der Stufe 3B eingestuft.

Eine Einordnung von Stoffen in die Kanzerogen-Kategorie 3B erfolgt, wenn aufgrund von in vitro- oder Tierversuchen der Anlass zur Besorgnis über eine mögliche krebserzeugende Wirkung beim Menschen vorliegt, jedoch nicht genügend Informationen für eine befriedigende Beurteilung des Stoffes vorhanden sind (44). Bis zur endgültigen Klärung des Sachverhaltes wurde ein Aussetzen des bis dahin gültigen Ozongrenzwertes von 0,10 ppm beschlossen. Über zwanzig Jahre später musste die MAK-Kommission jedoch feststellen, dass bis heute keine weiterführenden Untersuchungen zur Klärung dieses Sachverhaltes durchgeführt wurden und weiterhin kein Arbeitsplatzgrenzwert für Ozon existiert.

Ist gesetzlich kein Grenzwert für einen Stoff am Arbeitsplatz definiert, so ist in den Technischen Regeln für Gefahrstoffe 402, Kapitel 5.3.2 hinterlegt, dass jeder Arbeitgeber

verpflichtet ist, selbst eine Gefährdungsbeurteilung für vorhandene Arbeitsplätze vorzunehmen (45).

Unter Berücksichtigung wirtschaftlicher Aspekte müssen diese Arbeitsschutzmaßnahmen nach dem TOP-Prinzip eingeleitet werden, d.h. in absteigender Reihenfolge technische, organisatorische und persönliche Schutzmaßnahmen zur Verbesserung der Arbeitssituation ergriffen werden (46), siehe Abb. 6.



Abb.: 6 TOP-Prinzip zur wirtschaftlichen Umsetzung von Schutzmaßnahmen für Arbeitnehmer am Arbeitsplatz.

1.1.6 Ozon und Lungenfunktion

Veränderungen der Lungenfunktionsparameter stellen objektivierbare und leicht zu erhebende Größen zum Nachweis von Ozoneffekten auf die Atemwege und Lunge dar. Sie werden im Rahmen einer Lungenfunktionsuntersuchung, der sog. Spirometrie, erfasst. Hierbei ist es möglich, anhand eines Sensors den Luftstrom während des normalen oder forcierten Atmens zu messen und daraus Fluss- und Volumengrößen zu ermitteln. Diese Größen können dann anhand einer Fluss-Volumenkurve graphisch dargestellt werden. Ein Vergleich mit alters-, geschlechts- und größenbasierten Sollwerten ermöglicht eine Bewertung der erhobenen Messwerte. Hierbei ist die einfache Standardabweichung vom Sollmittelwert noch als nicht-pathologisch zu werten. Zur genaueren Bewertung sind Normalwerte mit Vertrauensintervallen definiert. Die Hauptmessgrößen in der Spirometrie sind:

1. Die forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁)

Dies ist das innerhalb einer Sekunde maximal ausatembare Luftvolumen. Es stellt vor allem ein indirektes Maß für die Weite der Bronchien dar. Ein im Vergleich zum individuellen Sollwert und in Relation zu der Vitalkapazität erniedrigtes FEV₁ weist auf eine sog. obstruktive Ventilationsstörung hin. Beispiele für obstruktive Atemwegserkrankungen stellen z.B. das Asthma bronchiale und die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) dar. Klinisch zeigt sich u.a. eine erschwerte Atmung mit vermehrter Atemanstrengung,

Dyspnoegefühl, Husten und vermehrte Sputumproduktion. Auskultatorisch findet man über den Lungen ein verlängertes Expirium mit giemenden und pfeifenden Rasselgeräuschen oder bei Überblähung der Lungen ein kaum hörbares Atemgeräusch.

2. Die forcierte Vitalkapazität (FVC)

Dies ist das nach maximaler Inspiration unter maximaler Expiration ausatembare Volumen. Es stellt ein indirektes Maß für das Lungenvolumen dar. Eine im Vergleich zum individuellen Sollwert erniedrigte FVC weist auf eine sog. restriktive Ventilationsstörung hin. Restriktive Ventilationsstörungen finden sich bei einer verminderten Ausdehnungsfähigkeit der Lungen durch eine Fibrosierung des Lungengewebes, bei Zustand nach Lungenresektion, aber auch bei einer verminderten Inspiration, die auf verschiedenen Ursachen beruhen kann.

Abbildung 7 veranschaulicht die beiden dynamischen Atemvolumina bei normalem, nicht-pathologischem Atemmuster sowie bei restriktiven und obstruktiven Ventilationsstörungen.

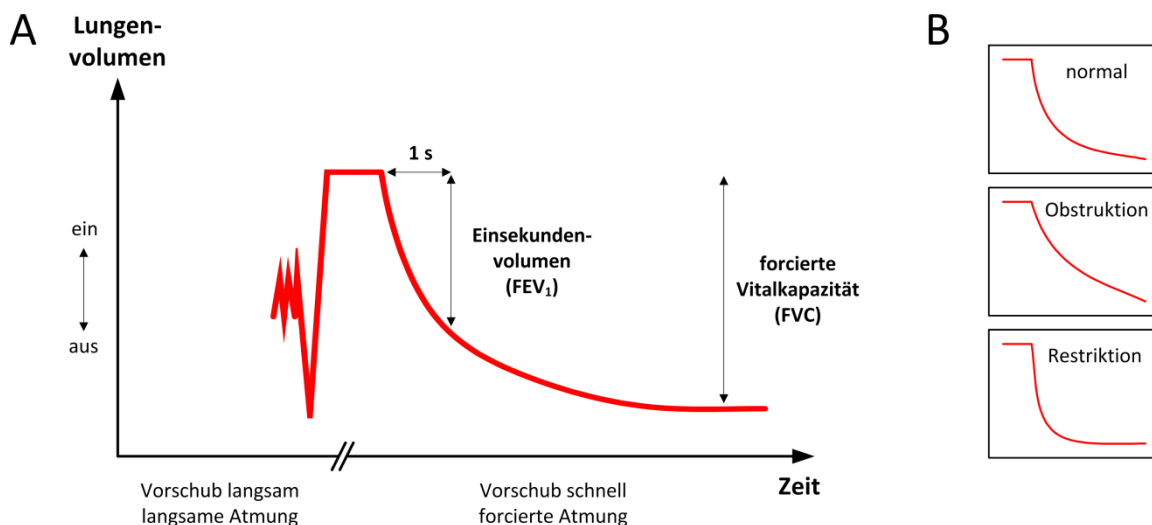


Abb.: 7 (A) Graphische Darstellung dynamischer Lungenfunktionsparameter in der Spirometrie. (B) Veränderung der spirometrischen Normalkurve bei obstruktiven bzw. restriktiven Erkrankungen.

FEV₁ (forced expiratory volume in 1 s):

→ Volumen, das innerhalb einer Sekunde aus maximaler Inspirationslage forciert ausgeatmet werden kann.

→ Indirekter Parameter für eine Obstruktion der Lunge.

FVC (forced expiratory volume):

- Volumen, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann.
- Indirekter Parameter für das Volumen (Ausdehnungsfähigkeit) der Lunge.

3. Der Tiffeneau-Index

Dieser wird als Quotient von FEV_1 zu FVC in Prozent ermittelt und gleichfalls mit einem Sollwert verglichen. Quotienten unter 70% gelten in der Regel als pathologisch und weisen auf eine obstruktive Ventilationsstörung hin.

1.2 Zielsetzung der Arbeit

Lufthansa Cargo AG hat als Arbeitgeber die Aufgabe, eine Gefährdungsbeurteilung der Arbeitsplätze für ihr Flugpersonal vorzunehmen und durch die Arbeit entstehende negative gesundheitliche Folgen für das Personal abzuwenden. Da die in den letzten Jahrzehnten im Frachtflugbereich benutzten Flotten überwiegend nicht mit Ozonfiltern ausgestattet waren und diese auch bis heute nicht in allen Transportflugzeugen serienmäßig implementiert sind, gelangt zur Belüftung verwendete, ozonhaltige Außenluft bei einem Teil der Flugzeuge in die Bordkabine. Eine möglicherweise gesundheitsrelevante Belastung der Arbeitnehmer mit Ozongas ist daher nicht auszuschließen. Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, eine Hilfestellung für die Beurteilung einer möglichen Gesundheitsgefährdung des Flugpersonals von Lufthansa Cargo AG durch Ozonexposition am Arbeitsplatz zu bieten.

Folgende Fragen sollen dabei beantwortet werden:

- Welche akuten Effekte können nach kontrollierter experimenteller Ozoninhalation beim Menschen auftreten?
- Ab welcher effektiven Ozondosis ist eine gesundheitliche Beeinträchtigung bei gesunden Menschen wahrscheinlich?
- Kann die während Transportflügen der Lufthansa Cargo AG gemessene Ozonkonzentration zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen von gesunden Mitarbeitern führen?
- Müssen Schutzmaßnahmen am Arbeitsplatz verbessert werden?

Zur Beantwortung der oben genannten Fragen wurden folgende Ziele definiert und schrittweise umgesetzt:

Das Kernstück des Gutachtens wird durch eine quantitative Analyse von Lungenfunktionsparametern gesunder Erwachsener vor und nach kontrollierter experimenteller Ozonexposition gebildet. Als Basis für die Analyse wurde eine systematische Recherche der wissenschaftlichen Literatur der letzten fünf Jahrzehnte durchgeführt. Aus den so erhaltenen kontrollierten experimentellen Studien wurden ozoninduzierte Akuteffekte auf die Lungenfunktion sowie ozoninduzierte Symptome und zelluläre Veränderungen in Atemwegssekreten oder Blut extrahiert.

Anhand der extrahierten Lungenfunktionsdaten wurde ein statistisches Dosis-Wirkungs-Modell für die Lungenfunktion (Kenngrößen Einsekundenkapazität FEV_1 sowie forcierte Vitalkapazität FVC) berechnet, um eine quantitative Abschätzung ozonbedingter Lungenfunktionsänderungen und ihrer zu erwartenden Streubreite bei verschiedenen Expositionsszenarien zu ermöglichen. In Ergänzung wurde eine qualitative Darstellung häufiger ozonassoziierter Symptome und zellulärer sowie biochemischer Veränderungen hinzugefügt.

Von Lufthansa Cargo und Lufthansa Passage während gängiger Flugprofile gemessene Ozonwerte der Bordkabine wurden in das Rechenmodell eingegeben und zu erwartende Einschränkungen der Lungenfunktion gesunder Mitarbeiter wurden errechnet. Anhand der Ergebnisse wurde eine Empfehlung für den Arbeitsschutz vorgeschlagen.

2 Material und Methoden

2.1 Gesamtliteraturtabelle

2.1.1 Ein-und Ausschlusskriterien

Die Kriterien für die Literaturrecherche wurden gemäß den Vorgaben für einen systematischen Review erstellt („PRISMA-Equity 2012 Extension: Reporting Guidelines for Systematic Reviews with a Focus on Health Equity“, Welch V. et al. PLOS Medicine, Oct. 2012, Vol. 9, Issue 10, pg. 1-7) und umfassten folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

Suchzeitraum 1960-2012

Verwendung der Online-Datenbank MEDLINE sowie der Elektronischen
Zeitschriftenbibliothek Regensburg

Deutsche und englische Publikationen

Originalarbeiten aus anerkannten Fachzeitschriften (peer-review Journale)

Studien an erwachsenen Menschen ≥ 18 Jahre

Studien an Gesunden und Erkrankten

Kontrollierte experimentelle Expositionsstudien

Konstante Expositionsmuster

Verschiedene Expositionsszenarien mit variierenden Ozonkonzentrationen, unterschiedlichen
Expositionszeiten und Messungen in Ruhe und bei körperlicher Belastung (Ergometer oder
Laufband)

Ausschlusskriterien:

Studien an Kindern

Studien an Tieren

in-vitro- und ex-vivo-Studien

Studien mit triangulärem Expositionsmuster

Studien mit gemischten Expositionen (z.B. O₃ und SO₂)

epidemiologische Studien.

Leserbriefe

2.1.2 Suchstring

Eine explorative Suche nach dem Begriff „ozone“ in Medline ergab eine Anzahl von über 14.700 Artikeln. Es war daher notwendig, eine Eingrenzung der Suche vorzunehmen, um eine sinnvolle und zielgerichtete Auswahl an Studien für unsere Fragestellung zu erhalten. Anhand der zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien wurden einzelne Schlagworte sowie Schlagwortkombinationen entwickelt und verschiedene Suchpfade in PubMed angewendet.

Es erfolgte zunächst eine Kombination der Begriffe „ozone AND human“ mit einer Menge von 5051 Artikeln. Eine Erweiterung des Suchstrings um den Begriff „exposure“ erbrachte 2219 Abstracts. Die Begriffe „ozone AND human AND experimental“ ergaben 3910 Treffer. Die Kombination der Begriffe „ozone AND human AND experimental AND exposure“ lieferte 164 Artikel.

Diese Abstracts wurden von zwei Wissenschaftlern unabhängig gesichtet und relevante Studien als Volltextartikel besorgt. Anhand der 164 Studien wurden die Hauptautoren auf dem Gebiet der kontrollierten experimentellen Ozonexposition identifiziert und ein Abgleich anhand der Literaturverzeichnisse vorgenommen. Anhand dieser Informationen wurde die Suche erweitert. Auf diesem Wege wurden weitere 158 Abstracts gefunden, die wiederum von 2 unabhängigen Wissenschaftlern gesichtet und bei Relevanz als Volltext besorgt worden. Im Rahmen der Gesamtliteraturrecherche identifizierten wir insgesamt 322 Abstracts, die als Originalartikel besorgt und gesichtet wurden.

Folgende Suchbegriffe wurden für die Suche in PubMed, dem öffentlich zugänglichen Portal von MEDLINE zur initialen Suche verwendet:

Suchbegriff	Anzahl an Publikationen	Datum der Suche
ozone	14739	26.09.2011
ozone AND human	5051	04.10.2011

ozone AND human AND exposure	2219	17.10.2011
ozone and human AND experimental	3910	05.11.2011
ozone AND human AND exposure AND experimental	164	21.11.2011

Tab. 2 Ergebnisse der Schlagwortsuche in der Literaturdatenbank Medline anhand zuvor definierter Kriterien.

Neben der Datenbank Medline wurde die Elektronische Zeitschriftenbibliothek der Universität Regensburg hinzugezogen. Nicht frei zugängliche Artikel wurden über den Dokumentenlieferdienst Subito bestellt.

2.1.3 Datenextraktion Gesamtliteraturtabelle

Alle nach den Ein- und Ausschlusskriterien identifizierten Studien wurden in eine Gesamtliteraturtabelle eingetragen. Folgende Parameter wurden hierbei - sofern vorhanden - extrahiert:

- Autor, Journal, Publikationsjahr
- Anzahl der Probanden, Geschlechterverteilung
- Alter der Probanden
- Größe, Gewicht und/oder Körperoberfläche (KOF)
- Gesundheitsstatus
- Dauer gesamten Exposition
- Zeitdauer der körperlichen Belastung auf dem Fahrradergometer bzw. dem Laufband
- Zeitdauer der Ruhephase
- Konzentration von O₃ in ppm bzw. ppb

- Minutenventilation VE in L/min bzw. Minutenventilation VE pro m² KOF in Ruhe und bei Belastung
- Experimenteller Aufbau (ozonzuführende Kammer, Gesichtsmaske etc.)
- Präexpositionelle Werte von FEV₁ und FVC in Liter/sec bzw. Liter und/oder in Prozent ausgedrückt als Mittelwert ± einfacher Standardfehler bzw. einfache Standardabweichung
- Postexpositionelle Werte von FEV₁ und FVC in Liter/sec bzw. Liter und/oder in Prozent ausgedrückt als Mittelwert ± einfacher Standardfehler bzw. mittlere Standardabweichung
- Neuauftretene oder sich verschlimmernde Symptome nach O₃-Gabe
- Zelluläre Veränderungen in Bronchoalveolärer Lavage, Bronchiallavage, Nasaler Lavage, induziertem Sputum und Blut

In der vorliegenden Arbeit werden sowohl weibliche als auch männliche Studienteilnehmer mit der Bezeichnung „Probanden“ bzw. „Teilnehmer“ bezeichnet. Auf die explizite Nennung der entsprechenden weiblichen Form wird aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

2.1.4 Auswahl geeigneter Studien zur Berechnung des Dosis-Wirkungsprofils

Für die Berechnung des Dosis-Wirkungsmodells konnten nur diejenigen experimentellen Studien aus der Gesamtliteraturliste herangezogen werden, in denen verwertbare Angaben zu den Lungenfunktionsparametern FEV₁ und/oder FVC und deren Änderung nach Intervention enthalten waren.

In einem ersten Schritt wurden diese Studien anhand der Gesamtliteraturliste von 2 unabhängigen Wissenschaftlern identifiziert und die Daten in eine gesonderte Berechnungstabelle übertragen. Waren Informationen zur Lungenfunktion nur graphisch dargestellt, jedoch gut ablesbar, so wurden die entsprechenden Studien eingescannt, vergrößert und die Daten anhand des Koordinatensystems abgelesen. Waren die Daten nicht verlässlich ablesbar, so wurden sie nicht in die Berechnungstabelle übernommen.

In einem zweiten Schritt wurden die Studien in Abhängigkeit von der Vollständigkeit ihrer Daten in 7 verschiedene Gruppen eingeteilt. Dabei beinhaltete die Gruppe 0 als sogenannte

Kerngruppe alle Studien mit vollständiger und guter Datenqualität. Sie ist die primäre Berechnungsgrundlage für das Dosis-Wirkungsmodell. Die weiteren Studien mit teilweise fehlenden Daten wurden in den übrigen Gruppen stratifiziert und schrittweise in das Basis-Dosis-Wirkungsmodell integriert, um systematische Abweichungen durch schlechtere Datenqualität identifizieren zu können.

Gruppe 0 (Kern)

Folgende Daten mussten vollständig vorliegen oder eindeutig zu berechnen sein:

- Gesundheitsstatus der Probanden: gesund
- Abstand von ≥ 1 Woche zwischen einzelnen Ozonexpositionen innerhalb einer Studie
- Alter der exponierten Probanden
- Gesamtanzahl der Studienteilnehmer
- Größe und Gewicht bzw. Angabe der Körperoberfläche (KOF)
- Angabe der Minutenventilation unter körperlicher Belastung in Mittelwert \pm einfacher Standardabweichung bzw. Mittelwert \pm Standardfehler pro KOF bzw. Angabe der Minutenventilation unter Belastung bei errechenbarer KOF aus Größe und Gewicht
- Angabe FEV₁ vor Exposition in Mittelwert \pm einfacher Standardabweichung bzw. Mittelwert \pm Standardfehler
- Angabe FVC vor Exposition in Mittelwert \pm einfacher Standardabweichung bzw. Mittelwert \pm Standardfehler
- Angabe des prozentualen Abfalls von FEV₁ in Mittelwert \pm einfacher Standardabweichung bzw. Mittelwert \pm Standardfehler bzw. in Prozent vom Ausgangswert
- Angabe des prozentualen Abfalls von FVC in Mittelwert \pm einfacher Standardabweichung bzw. Mittelwert \pm Standardfehler bzw. in Prozent vom Ausgangswert

Diese auch als Kerngruppe bezeichnete Gruppe 0 enthielt nur gesunde Probanden und Probanden mit allergischer Rhinopathie, die ebenfalls als gesund gewertet wurden. Als „gesund“ wurden Studienkollektive bezeichnet, die lt. Autorenaussage „frei von akuten und chronischen kardiopulmonalen Erkrankungen“ waren und für die normale Lungenfunktionswerte, also Messwerte von FEV_1 und $FVC \geq 80\%$ des individuellen Sollwerts, dokumentiert waren. Eingeschlossene Studienteilnehmer mit allergischer Rhinopathie wiesen eine anamnestische oder im Pricktest nachgewiesene Sensibilisierung gegenüber Aeroallergenen auf, waren jedoch zum Zeitpunkt der Studienteilnahme über einen Zeitraum von ca. 6 Wochen beschwerdefrei und wiesen ebenfalls FEV_1 - sowie FVC -Werte $\geq 80\%$ Soll auf. An Asthma bronchiale oder COPD erkrankte Teilnehmer wurden ausgeschlossen.

Gruppe 1

In Gruppe 1 wurden diejenigen Studien eingeordnet, in denen Angaben für die Dosis-Wirkungsberechnung, wie z.B. das Alter der Probanden oder eine Angabe zur Körperoberfläche fehlte, oder wenn die fehlenden Angaben von nur geringer Wertigkeit waren. Alle übrigen Daten mussten entsprechend den Kriterien der Gruppe 0 vorhanden sein. Fehlten Angaben zu Körpergröße und -gewicht, so wurden diese anhand von alters- und geschlechtsnormierten Referenztabellen ermittelt und mit Hilfe einer Formel zur Berechnung der Körperoberfläche nach DuBois berechnet.

Gruppe 2

Hier wurden die Studien eingeordnet, die zwar Angaben zum Abfall der Lungenfunktion nach Ozoninhalation als Differenz in Litern oder Prozent enthielten, jedoch keine Nennung der Standardfehler (SEM) bzw. Standardabweichungen (SD) zeigten.

Gruppe 3

Gruppe 3 enthielt Studien, in denen der Lungenfunktionsabfall nach Ozoninhalation nicht angegeben war, aber inklusive der Streuparameter SD und SEM unter Zuhilfenahme von Referenzwerttabellen berechnet werden konnte. Auch Studien mit fehlenden oder nur ungenauen Angaben zur Minutenventilation wurden in Gruppe 3 eingeordnet.

Gruppe 4

Dieser Gruppe wurden alle Studien zugeordnet, die nur Daten zur FEV₁, nicht aber zur FVC aufführten. Die Untergruppe 4a enthielt dabei mit Ausnahme der FVC alle Daten, die auch in der Gruppe 0 bzw. 1 gefordert worden waren sowie die entsprechenden Streuparameter von FEV₁. In Gruppe 4b lagen keine Streuparameter vor.

Gruppe 5

Gruppe 5 berücksichtigte diejenigen Studien, die zwar alle wie in Gruppe 0 geforderten Angaben enthielten, in denen aber mehrere Expositionen mit einem zeitlichen Abstand von weniger als 1 Woche stattfanden.

Gruppe 6

Gruppe 6 enthielt Studien, in denen nicht der Mittelwert der Lungenfunktionsmesswerte, sondern der Median mit Interquartilsabständen angegeben war.

Gruppe 7:

Diese Gruppe beinhaltete Studien, welche zwar die eingangs geforderten Kriterien der Gruppe erfüllten, jedoch Studienteilnehmer mit einem Alter von über 60 Jahren enthielten. Da diese Altersgruppe üblicherweise nicht mehr regelhaft am Flugverkehr teilnimmt, wurde Gruppe 7 von der Metaregressionsanalyse ausgeschlossen. Zur Vereinfachung der Übersicht wurden die entsprechenden Studien in eine eigene Gruppe eingeteilt.

Der gesamte Prozess der Literatursauswahl sowohl für die Gesamtliteraturtabelle als auch für die einzelnen Berechnungstabellen wurde in regelmäßigen Abständen von einer institutsinternen wissenschaftlichen Mitarbeiterin, die gleichzeitig als Betreuerin der Studie fungierte, supervidiert. Studien, bei denen die Verwendungsmöglichkeit als Rechengrundlage nicht eindeutig erschien, wurden gemeinsam besprochen und im Konsens je nach Eignung ein- oder ausgeschlossen.

Für die quantitative Analyse relevante Daten wurden aus Studien extrahiert und in eine Berechnungstabelle eingetragen. Zur unabhängigen Kontrolle wurden die Studien der Kerngruppe dabei von einer externen wissenschaftlichen Mitarbeiterin parallel gesichtet und in ihnen enthaltenen Lungenfunktionsdaten extrahiert. Die von uns entnommenen Daten

sowie die markierten Daten der externen Mitarbeiterin wurden auf ihre Konsistenz zueinander hin überprüft und bei Bedarf korrigiert. Auch wurden etwaige Schreibfehler in der für die Berechnung verwendete Datentabelle korrigiert.

Zur Überprüfung der Studien der Gruppen 1-6 erfolgten ebenfalls mehrere stichprobenartige Kontrollen mit Extraktion der relevanten Daten durch die externe Mitarbeiterin. Die Datensätze wurden ebenfalls auf ihre Konsistenz zueinander hin überprüft und bei Nichtübereinstimmung diskutiert und ggf. korrigiert. Insgesamt wurden in den Gruppen 1-6 35 Studien stichprobenartig kontrolliert und bei Bedarf korrigiert.

2.2 Rechenmodell

2.2.1 Methode der statistischen Auswertung

Die statistische Analyse hatte das Ziel, Prädiktoren einer physiologischen Ozonantwort zu identifizieren und zu quantifizieren, die es erlauben, Schätzwerte für zu erwartende Effekte der Lungenfunktionsantwort abzuleiten. Die Analysen erfolgten in gleicher Weise für die Lungenfunktionsparameter FEV_1 und FVC, da diese Messgrößen die am besten quantifizierbaren und vergleichbaren Outcome-Variablen darstellten.

Zu diesem Zweck wurde der Ansatz einer Meta-Analyse gewählt, speziell einer Meta-Regression, um die Expositionsstärke im Sinne von Konzentration, Dauer und Ventilationsrate zu berücksichtigen. Meta-analytische Verfahren sind im Prinzip varianzanalytische Verfahren, bei denen die eingehenden Einzeldaten, in diesem Fall die Ergebnisse von Studien, gemäß ihrer statistischen Verlässlichkeit gewichtet werden. Im Gegensatz dazu werden in Standard-Varianzanalysen die eingehenden Daten gleich gewichtet. Allerdings beziehen sich diejenigen Verfahren der Meta-Regression, die als validierte und gut dokumentierte Software (CMA Comprehensive Meta-Analysis, Version 2.2.064, Biostat, Englewood, NJ, USA) verfügbar sind, primär auf die Abhängigkeit von jeweils nur einem einzigen Prädiktor. Aus diesem Grunde ist es schwierig, verschiedene Prädiktoren miteinander zu vergleichen. Dies kann nicht einfach durch Vergleich der Regressionskoeffizienten geschehen, da es gilt, abhängige von unabhängigen Prädiktoren zu unterscheiden, sofern diese miteinander korreliert sind, sowie den wechselseitigen Einfluss auf die Regressionskoeffizienten zu eruieren.

Allerdings beinhaltet der in den vorliegenden Analysen gewählte – und angesichts der Heterogenität der Daten adäquate meta-analytische Ansatz anhand von random-effect-Modellen im Prinzip eine deutlich weniger starke Gewichtung der Studien als ein fixed-effect-Modell. Daher betrachteten wir es als vertretbar, mit Hilfe von standardmäßigen multivariaten linearen Regressionsanalysen, d.h. unter der Annahme gleich gewichteter Daten, zunächst stufenweise diejenigen Prädiktoren zu identifizieren, die einzeln als signifikant und insbesondere als voneinander unabhängig anzusehen sind. Darüber hinaus wurde auf diese Weise für die selektierten Prädiktoren eine mögliche Abweichung von der Linearität über eine polynomiale Regression geprüft. Hierfür wurde STATISTICA (Version 6.1, StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) eingesetzt. Die identifizierten Prädiktoren (Ozonkonzentration, Ventilationsrate) wurden dann einzeln in einem regulären meta-analytischen Regressionsmodell, d.h. mit unterschiedlicher Gewichtung der Studien, analysiert; hierfür fand die Methode der unrestricted maximum likelihood Verwendung. Als Endergebnis galten die auf diese univariate Weise erhaltenen Regressionskoeffizienten; diese wurden zur Berechnung von Konfidenzintervallen verwendet.

Die Analyse erfolgte stufenweise, indem zunächst die einzelnen Studienklassen (Kern und Gruppen) einzeln analysiert wurden. Hier war die Vergleichbarkeit der Analysen insofern eingeschränkt, als die verschiedenen Klassen unterschiedlich groß waren und daher selbst bei gleicher Streuung die statistische Teststärke (power) unterschiedlich ausfiel. Im nächsten Schritt wurden sukzessive Gruppen mit aufsteigenden Nummern zum Kern hinzugenommen, um im Sinne einer Sensitivitätsanalyse zu prüfen, ob sich die Ergebnisse durch Hinzunahme von Studien, die schwächeren Kriterien genügten, allerdings in größerer Zahl verfügbar waren, wesentlich änderten. Als Bewertungsmaßstab galt hierbei, ob die mit den größeren Studienzahlen resultierenden Ergebnisse hinsichtlich ihrer 95%-Konfidenzintervalle den Parameterwert, der mit den Studien des Kerns erhalten wurde, ein- oder ausschlossen.

Sodann wurden anhand der Meta-Regressionskoeffizienten sowie der univariaten Standard-Regressionskoeffizienten mittlere erwartete Werte der Lungenfunktionsreaktionen für die von LH zur Verfügung gestellten Ozonexpositionsprofile errechnet. Dies erfolgte zum einen anhand der mittleren Konzentrationen, zum anderen der 3-Stunden- und 1-Stunden-Mittel von Ozon, soweit verfügbar oder errechenbar, um ein möglichst breites Spektrum abzudecken. Die Spitzenwerte der Ozonkonzentration wurden nicht verwendet, da sie nur für kurze Zeit angenommen wurden. Zusätzlich wurden erwartete Werte für angenommene Ruheventilationsraten von 5 und 10 Litern pro Minute pro BSA berechnet. Bei diesen

Schätzungen blieben allerdings jeweils die Ventilation bzw. die Konzentration in den univariaten Meta-Regressionsmodellen unberücksichtigt. Gleiches galt für die Expositionsdauer, die allerdings vernachlässigt werden konnte, da sie im Rahmen des Spektrums der Werte der Studien statistisch nicht signifikant war.

Um zu einer realistischeren Abschätzung zu gelangen, wurden die Parameter der multivariaten Standard-Regressionen und zugehörigen Streuungen verwendet, da hierbei simultan Werte für mehrere Prädiktoren Eingang finden konnten. Dieses Vorgehen wurde deswegen als vertretbar angesehen, weil die Parameter dieser Modelle innerhalb der 95%-Konfidenzintervalle der Parameter der univariaten Meta-Regressionen lagen. Auf diese Weise wurden kombinierte Effekte verschiedener Konzentrationen bei angenommenen Ruheventilationen von 5 und 10 L/min/BSA ermittelt. Die Expositionsdauer fand keinen Eingang, da die Lungenfunktionsreaktionen von ihr nicht bzw. nicht in konsistenter Weise abhingen.

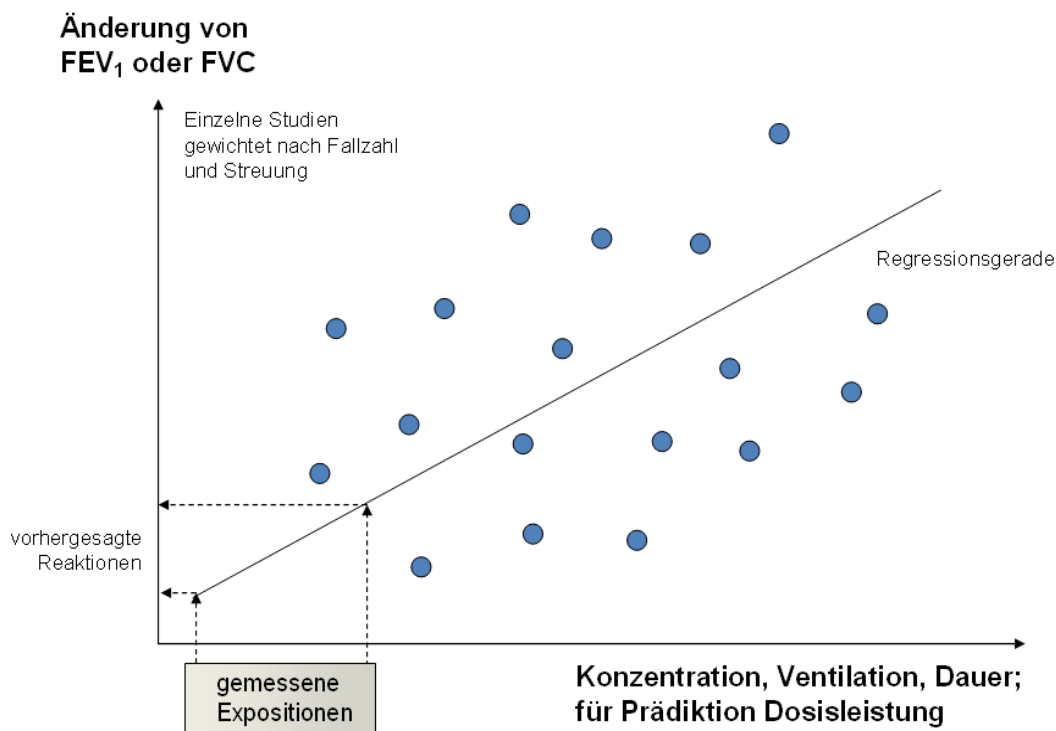


Abb. 8 Schematische Darstellung der Auswertestrategie des Dosis-Wirkungsmodells. Jedem Tripel aus Konzentration, Ventilation und Dauer wurde eine mittlere Reaktion von FEV₁ zugeordnet. In einem Regressionsmodell wurde die Reaktion als Funktion von Konzentration, Ventilation und Dauer berechnet. Anhand von Lufthansa AG zur Verfügung gestellter Messdaten wurde eine Prädiktion für die zu erwartenden Lungenfunktionsreaktionen erstellt. Hierfür wurde aufgrund des begrenzten Datenumfangs der Gruppe 0 (Kern) als kombinierter Prädiktor die Dosisleistung, d.h. Produkt der Konzentration und der auf die Körperoberfläche normierten Minutenventilation unter Belastung gewählt. Die Graphik veranschaulicht auch die Möglichkeit, aufgrund der linearen Extrapolation bei Expositionswerten von Null Vorhersagen größer Null zu erhalten. Aus diesem Grund wurden auch Proportional-Modelle gerechnet, in denen die Gerade durch den Nullpunkt ging.

2.2.2 Von Lufthansa AG zur Verfügung gestellte Messdaten

Sowohl von Lufthansa Cargo AG als auch von Lufthansa Passage AG wurden Daten über Ozonkonzentrationen bei verschiedenen Flugprofilen zur Verfügung gestellt, die im Rahmen von eigenen Erhebungen mit einem tragbaren Ozonmessgerät gemessen wurden. Diese Daten enthielten Informationen über Flughöhe, Flugdauer, Ozonkonzentration in der Bordkabine sowie Abflugs- und Ankunftsort. Die Angaben wurden gesichtet, auf Plausibilität geprüft und offensichtliche Fehlmessungen exkludiert. Es wurden Mittelwerte, absoluten Maximalwerte sowie 1 und 3-Stundenmaximalwerte ermittelt, die dann auf Basis des entwickelten Dosis-Wirkungsmodells für eine Prädiktion herangezogen werden sollen.

2.2.2.1 Daten von Lufthansa Cargo

Von Lufthansa Cargo AG wurden die in der Tabelle 3 aufgelisteten 18 Flugprofile zur Verfügung gestellt.

Flug- profil- nummer	Datum	Abflug- zeit	Lande- zeit	Zeit [min]	Anzahl Mess- werte	Höhe max [m]	Konz. min [ppm]	Konz. max [ppm]	Konz. mean [ppm]
1	11.03.2010	02:23	08:29	366	1972	10573	0,0001	1,164	0,069
2	11.03.2010	17:12	23:09	417	1912	9194	0,0001	1,139	0,076
3	12.03.2010	00:27	06:51	384	2064	10631	0,0003	1,154	0,065
4	11.03.2010	09:41	14:36	295	1589	11222	0,0002	0,239	0,091
5	17.01.2010	23:31	02:08	157	809	11663	0,0001	0,221	0,016
6	17.01.2010	13:23	13:42	19	90	11716	0,0003	0,037	0,006
7	17.01.2010	18:20	21:32	192	1042	12690	0,0004	0,597	0,009
8	18.01.2010	02:10	07:20	310	1652	11616	0,0084	0,100	0,106
9	18.03.2010	12:40	21:17	517	2761	10762	0,0001	2,199	0,062
10	20.01.2010	01:03	08:33	450	2446	10186	0,0001	0,440	0,018
11	21.01.2010	13:20	20:15	415	2230	11223	0,0044	0,100	0,056
12	22.03.2010	18:25	22:52	267	1462	10426	0,0035	0,662	0,048
13	25.03.2010	01:50	07:33	343	1827	9760	0,0001	0,663	0,024

14	26.03.2010	06:58	13:33	395	2135	10313	0,0092	1,29	0,066
15	27.03.2010	14:23	16:47	144	786	9487	0,0128	2,220	0,151
16	27.03.2010	18:10	22:26	256	1363	10878	0,0042	0,149	0,027
17	28.03.2010	02:35	07:57	322	1745	9637	0,0029	0,226	0,024
18	17.01.2010	18:20	21:32	192	1043	12690	0,0004	0,597	0,010

Tab. 3 Messdaten von gängigen Flugprofilen der Lufthansa Cargo AG. Anhand eines tragbaren Ozonmessgerätes wurden Daten zu Flugdauer, -höhe und aufgetretenen Ozonkonzentrationen während der Flugrouten ermittelt. Die Erhebung der Messdaten erfolgte automatisch alle 2 Sekunden.

Zur graphischen Darstellung der Daten wurden die jeweils maximalen und im Mittel aufgetretenen Ozonkonzentrationen addiert und durch die Anzahl der Flüge geteilt. Die so erhaltenen Mittelwerte sowie deren Maxima und Minima sind im Nachfolgenden in den Abbildungen 9 und 10 dargestellt. Die höchste gemessene mittlere Konzentration eines Fluges beträgt 0,151 ppm (Profilnr. 15). Die Durchschnittskonzentration (Mittelwert der Mittelwerte) beträgt 0,0513 ppm.

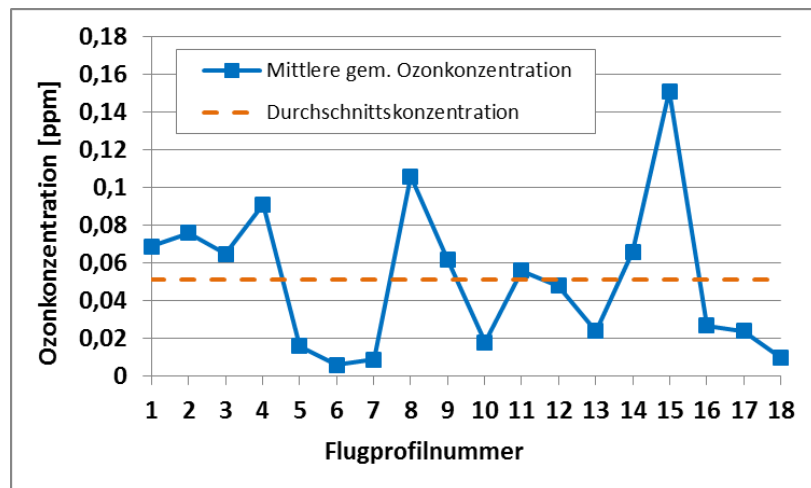


Abb.: 9 Mittlere gemessene Ozonkonzentrationswerte aus 18 Lufthansa Cargo Flugprofilen. Die höchste gemessene Mittelwertskonzentration beträgt 0,151 ppm (Profilnr. 15). Die Durchschnittskonzentration (Mittelwert der Mittelwerte) beträgt 0,0513 ppm.

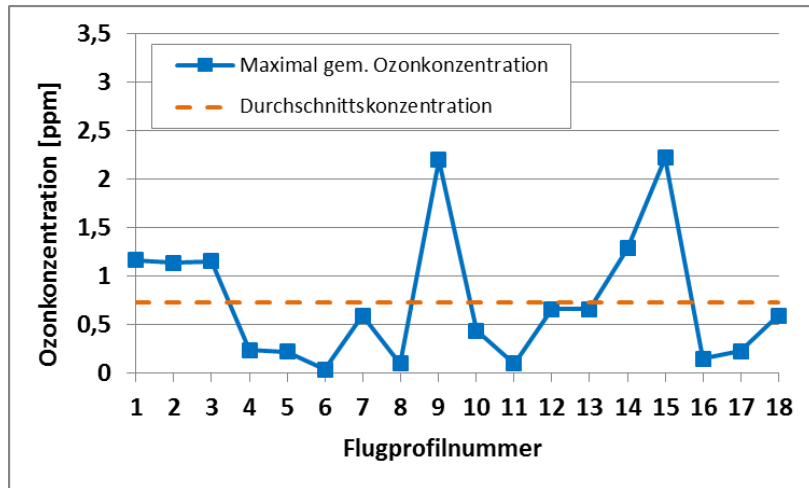


Abb.: 10 Maximal gemessene Ozonkonzentrationswerte aus 18 Lufthansa Cargo Flugprofilen. Die höchste gemessene Konzentration beträgt 2,22 ppm (Profilnr. 15). Die Durchschnittskonzentration (Mittelwert der Maximalwerte) beträgt 0,733 ppm.

Als höchster Wert aller maximal aufgetretenen Konzentrationen wurde 2,22 ppm O₃ im Flugprofil 15 vom 27.03.2010 registriert. Das Mittel der Maximalkonzentrationen aller Flugprofile betrug 0,83 ppm (SD 0,69) O₃.

Die nachfolgenden Abbildungen 11 und 12 zeigen die innerhalb einer bzw. drei Stunden aufgetretenen minimalen, maximalen und mittleren Konzentrationen der 18 Flüge auf.

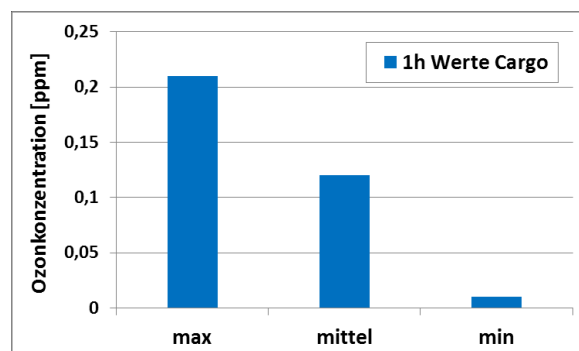


Abb.: 11 1-h-Konzentrationswerte von O₃ in ppm aus 18 Lufthansa Cargo Flugprofilen

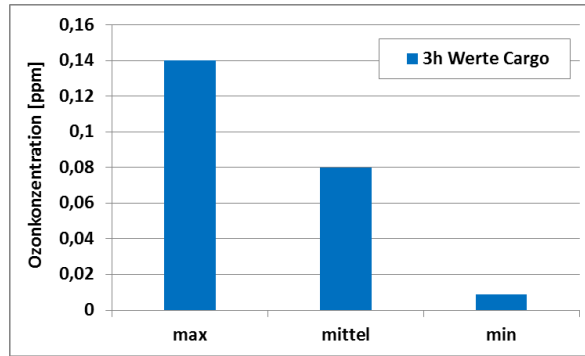


Abb.: 12 3-h-Konzentrationswerte von O₃ in ppm aus 18 Lufthansa Cargo Flugprofilen

Cargoflüge finden immer in etwa der gleichen Höhe statt. Im Mittel werden Flughöhen im Cargoflug von 10800 m erreicht (Abb. 13). Im Cargoflug können sehr unterschiedlich lange Flugzeiten auftreten. Im Mittel dauern Cargoflüge etwa 5h. Die maximale Flugzeit betrug 517 Minuten, also mehr als achteinhalb Stunden (Abb. 14).

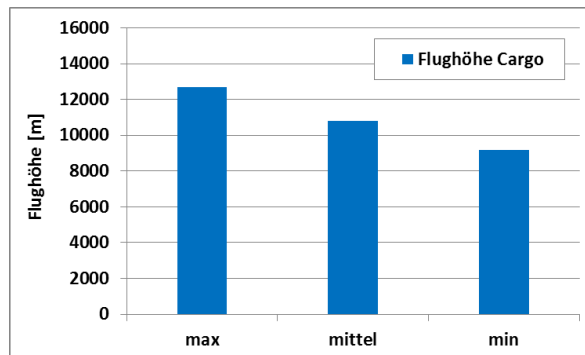


Abb.: 13 Varianz der Cargo-Flughöhen. Cargoflüge finden immer in etwa der gleichen Höhe statt. Im Mittel werden Flughöhen im Cargoflug von 10800 m erreicht.

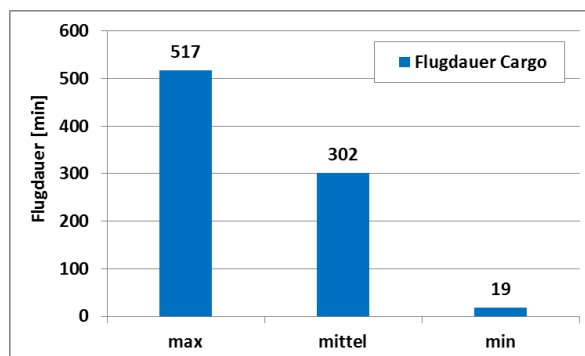


Abb.: 14 Varianz der Cargo-Flugdauer. Im Cargoflug können sehr unterschiedlich lange Flugzeiten auftreten. Im Mittel dauern Cargoflüge etwa 5h.

2.2.2.2 Lufthansa Passage

Von Lufthansa Passage wurden insgesamt 17 Flugprofile zur Verfügung gestellt. Ein Flugprofil wurde exkludiert, da mangels erreichter Höhe von einer Fehlmessung des gesamten Profils auszugehen war.

Innerhalb der verbleibenden 16 Flugprofile wurden Einzelmessungen über 10 Sekunden, die nach Vergleich mit den unmittelbar zuvor und nachher angezeigten Messwerten nicht plausibel erscheinen, exkludiert. Beispiele für nicht plausible Werte waren z.B. eine Angabe von 0 Metern Höhe in einer einzigen Einzelmessung bei vorher gleichbleibenden Angaben von über 8.000 Metern Höhe. Auch einzelne Konzentrationsmessungen, die einen Wert von Null ppb O₃ bei vorher über einen längeren Zeitraum ähnlichen Ozonkonzentrationen angaben, wurden als Fehlmessungen gewertet und bei der Analyse ausgeschlossen.

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht der angegebenen Flugprofile:

Flug- profil- nummer	Flugroute IATA-Code	Datum	Abflug- zeit	Lande- zeit	Zeit [min]	Anzahl Messwerte	Höhe max [m]	Konz. min [ppm]	Konz. max [ppm]	Konz. mean [ppm]
1	FRA-ARN	08.03.2010	6:46	08:38	112	612	11301	0,0001	1,11	0,052
2	FRA-EDI	19.03.2010	11:40	13:22	102	542	11053	0,0021	0,12	0,011
3	EDI-FRA	19.03.2010	14:20	15:47	87	464	11320	0,0008	0,81	0,013
4	FRA-LED	03.03.2010	12:57	15:09	132	722	11602	0,0010	0,30	0,156
5	LED-FRA	03.03.2010	16:44	19:25	161	889	11232	0,0013	0,29	0,127
6	FRA-OSL	18.12.2010	11:44	13:19	95	517	10632	0,0001	0,56	0,037
7	OSL-FRA	19.12.2010	6:51	08:09	78	429	11225	0,0002	1,20	0,068
8	HAM-MUC	20.12.2010	7:25	08:28	63	348	10182	0,0001	0,03	0,010
9	FRA-RIX	22.04.2010	9:42	11:05	83	451	9837	0,0080	0,16	0,073
10	RIX-FRA	22.04.2010	12:17	14:17	120	636	10716	0,0060	0,19	0,075
11	FRA-DME	19.02.2010	11:45	14:57	192	1015	10279	0,0001	0,22	0,012
12	DME-FRA	19.02.2010	7:34	09:57	143	777	10978	0,0001	0,11	0,042
13	FRA-OSL	23.04.2010	6:14	07:54	100	527	11080	0,0003	0,45	0,051

14	OSL-FRA	23.04.2010	8:52	10:37	105	565	11094	0,0040	0,78	0,042
15	FRA-TLL	26.05.2010	13:21	15:12	111	598	11263	0,0001	0,56	0,075
16	TLL-FRA	26.05.2010	16:11	18:32	141	783	11607	0,0013	0,18	0,076

Tab. 4 Messdaten von gängigen Flugprofilen der Lufthansa Passage AG. Anhand eines tragbaren Ozonmessgerätes wurden Daten zu Flugdauer, -höhe und aufgetretenen Ozonkonzentrationen während der Flugrouten ermittelt. Die Erhebung der Messdaten erfolgte automatisch alle 10 Sekunden.

Die höchste mittlere Ozonkonzentration pro Flug betrug 0,16 ppm O₃ (Flugprofil 4), die im Durchschnitt für alle 16 Lufthansa Passage Flugprofile gemessenen mittlere Konzentration lag bei 0,06 ppm (Abb. 15).

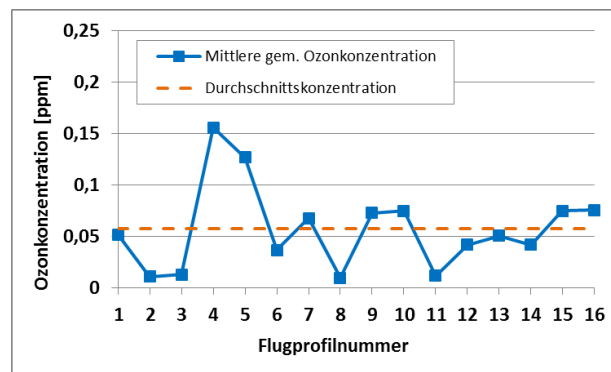


Abb.: 15 Mittlere gemessene Ozonkonzentrationswerte aus 16 Lufthansa Passage Flugprofilen. Die höchste gemessene Mittelwertskonzentration beträgt 0,156 ppm (Profilnr. 4). Die Durchschnittskonzentration (Mittelwert der Mittelwerte) beträgt 0,058.

In der Passage maximal aufgetretene Ozonkonzentrationen betrugen maximal 1,20 ppm O₃ und im Mittel 0,44 ppm O₃ (Abb. 16). Die Flugzeuge flogen im Durchschnitt in einer Höhe von 10962 Metern, die maximale Flughöhe lag bei 11600 Metern (Abb. 17). Die Flugzeiten variierten zwischen minimal ca. 1 Stunde und maximal ca. 3 Stunden und 12 Minuten (Abb. 18).

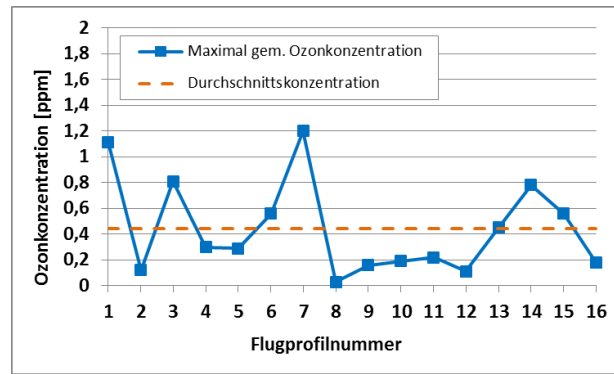


Abb.: 16 Maximal gemessene Ozonkonzentrationswerte aus 16 Lufthansa Cargo Flugprofilen. Der höchste gemessene Wert beträgt 1,20 ppm (Profilnr. 7). Die Durchschnittskonzentration (Mittelwert der Maximalwerte) beträgt 0,442 ppm.

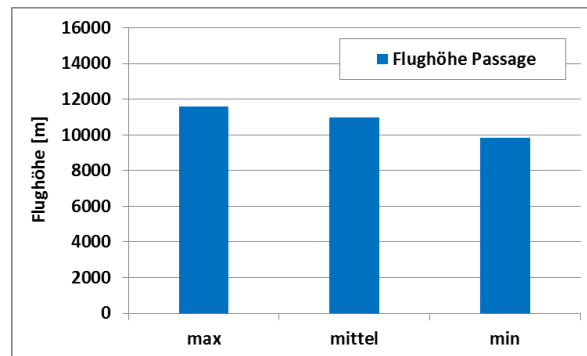


Abb.: 17 Varianz der Passage-Flughöhen. In den 16 Passagierflügen wurden Flughöhen bis zu 11600 m erreicht. Im Mittel wurden Flughöhen von 10960 m erreicht.

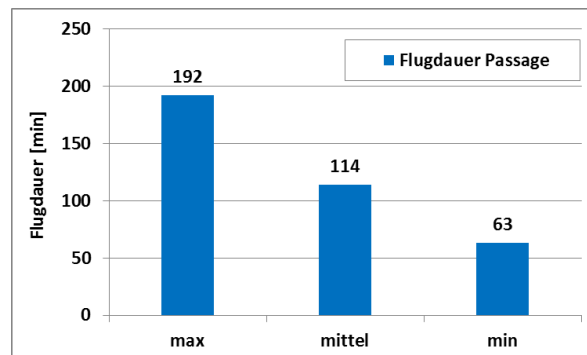


Abb.: 18 Varianz der Passage-Flugdauer. Bei den 16 Passagierflugrouten wurden Flugzeiten bis zu 192 min erreicht. Im Mittel dauern Passageflüge etwa 2h.

Flughäfen werden zur genauen Identifizierung international mit IATA-Codes (International Air Transport Codes) versehen. Beispiele für Flugrouten, in denen Ozonmessungen stattfanden, waren u.a. zum Beispiel:

Frankfurt a. M.- Stockholm (IATA-Code FRA-ARN)

Frankfurt a. M. - Edinburgh (IATA-Code: FRA-EDI)

Frankfurt a. M.- St. Petersburg (IATA-Code: FRA-LED)

Frankfurt a. M.- Oslo (IATA-Code: FRA-OSL)

Frankfurt a. M.- Riga (IATA-Code: FRA-RIX)

Frankfurt a. M.-Domodedowo, Moskau (IATA-Code: FRA-DME)

Hamburg - München (IATA-Code: HAM-MUC)

2.3 Qualitative Darstellung von Symptomen

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war neben der Quantifizierung einer Lungenfunktionseinschränkung auch die Beschreibung von ozoninduzierten Symptomen und Befindlichkeitsstörungen nach experimenteller Ozonexposition. Alle Studien, die im Studienaufbau eine Erfassung von Symptomen vorgenommen hatten, wurden aus der Gesamttabelle extrahiert und gezielt bezüglich des Auftretens von ozoninduzierten Symptomen gesichtet. Neben respiratorischen Symptomen wurden auch nicht-respiratorische Symptome miterfasst.

Aufgrund einer unvollständigen Symptomangabe in den vorliegenden Studien und einer sehr heterogenen Skalierung der Symptomintensität erschien eine quantitative Analyse der Symptome nicht sinnvoll. Es wurde daher eine qualitative Darstellung vorgenommen. Häufig angegebene Symptome werden im Ergebnisteil dargestellt.

2.4 Qualitative Darstellung von zellulären und biochemischen Veränderungen

In der Gesamttabelle wurden diejenigen Studien identifiziert, die Untersuchungen zu zellulären und biochemischen Veränderungen in Körpersekreten durchgeführt hatten. Verwertbare Ergebnisse wurden in eine separate Tabelle übertragen. Auch bei den zellulären und biochemischen Veränderungen ist eine quantitative Darstellung praktisch kaum möglich bzw. sinnvoll, da eine Vielzahl an unterschiedlichen Parametern in den einzelnen

Körpersekreten mit unterschiedlichen Methoden untersucht worden ist. Die quantitative Auswertung dieser Parameter ist auch dadurch erschwert, dass keine Homogenität der Angaben vorlag. Auch sind die nach Ozoninhalation auftretenden Veränderungen nicht ozonspezifisch, sondern allgemein bei Entzündungsreaktionen anzutreffen. Im Ergebnisteil werden daher die wichtigsten zellulären und biochemischen Veränderungen, die nach Ozoninhalation gesehen worden waren, qualitativ dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Anzahl von Studien in der Haupttabelle

Aus den 170 Originalarbeiten zu experimentellen Ozonexpositionsstudien konnten 322 Einzelexpositionsstudien in die Haupttabelle (Gesamttabelle) eingetragen werden, die Angaben zur Lungenfunktion und/oder Angaben zu Symptomen bzw. zellulären Veränderungen bei Gesunden oder Kranken nach Ozoninhalation aufwiesen. 116 Originalstudien (214 Einzelstudien) beschäftigten sich dabei mit insgesamt 4356 gesunden Probanden. In 33 Originalstudien wurden 632 Asthmatiker gegenüber Ozon exponiert. Nur 3 Originalstudien beschäftigten sich mit der Exposition von an COPD erkrankten Probanden. Aus diesen Studien konnten 35 Einzelexpositionen extrahiert werden. Zweiundzwanzig Einzel-expositionen fanden an Patienten mit anderen Erkrankungen wie Hypertonus statt.

3.2 Studien für die Berechnung des Dosis-Wirkungsmodells

Nach den im Methodenteil dargestellten Kriterien wurden insgesamt 16 Einzelstudien für die Kerngruppe und 207 Einzelstudien für die Gruppen 1-6, also insgesamt 223 Einzelstudien, mit gesunden Teilnehmern als Berechnungsgrundlage extrahiert. Die Kollektivgröße der Einzelstudien bei den zur Berechnung verwendeten gesunden Teilnehmern lag zwischen 3 und 138 Teilnehmern, der Median bei 14.

Tabelle 5 auf der folgenden Seite 40 zeigt die Verteilung der Studien und Teilnehmerzahlen auf die einzelnen Untergruppen.

Gruppe	Anzahl Einzelstudien	Anzahl Einzelexpositionen
0	16	534
1	5	175
2	82	1192
3	17	320
4a	19	633
4b	16	427
5	51	854
6	8	128

Tab. 5 Anzahl der Einzelstudien und –expositionen pro Gruppe. Gruppe Null als sog. Kerngruppe erfüllt als einzige Gruppe alle eingangs geforderten Kriterien zur Verwendung als Berechnungsgrundlage für das Dosis-Wirkungs-Modell. In den Gruppen 1-6 mussten Referenzwerttabellen zur Ergänzung der angegebenen Daten hinzugezogen werden.

Weitere 9 Originalstudien wurden in eine eigene Gruppe (Gruppe 7) eingeteilt, da sie Teilnehmer mit einem Alter von über sechzig Jahren untersucht hatten. Diese wurden in der Berechnung im Rahmen der Metaanalyse nicht mit berücksichtigt, da eine berufliche Teilnahme am Flugverkehr in diesem Alter nicht mehr stattfindet. In den Studien der Gruppe 7 wurden 93 Einzelexpositionen durchgeführt.

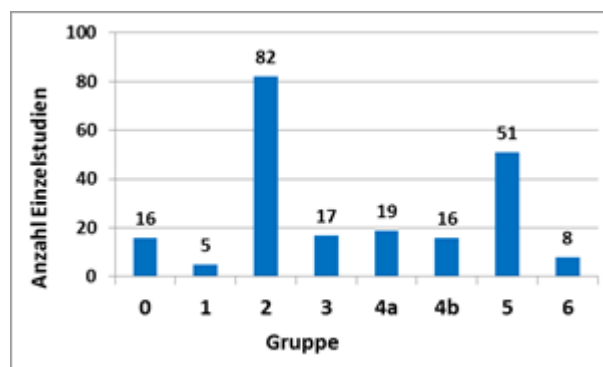


Abb.: 19 Graphische Übersicht über Anzahl der Studien pro Gruppe. Anhand der Verlässlichkeit ihrer Daten wurden die für die Berechnung geeigneten Studien in verschiedene Gruppen eingeteilt.

Nur einige Studiendesigns sahen eine Exposition gegenüber Ozon bei alleiniger Ruhe bzw. körperlicher Bewegung vor. Der weitaus größere Anteil der Experimente erfolgte bei sog. „intermittierender Belastung“, d. h. einem Wechsel zwischen definierten Ruhe- und

Aktivitätszeiten. Typische Belastungsprofile waren hierbei ein Wechsel von 10 Minuten Ruhephase mit 50 Minuten Bewegung bzw. 30 Minuten Ruhephase mit 30 Minuten Bewegung pro Stunde.

Da körperliche Belastung zu einer erhöhten Atemfrequenz und zu einem Wechsel von Nasen- zu Mundatmung führen kann, ist von einer erhöhten Ozonaufnahme pro Zeit im Vergleich zu einer alleinigen Ruheexposition auszugehen. Alle Studien, die für das Berechnungsmodell herangezogen wurden, enthielten konstante Ozondosen, d.h. eine gleichbleibend hohe Ozonkonzentration über die gesamte Expositionszeit. Studien, die trianguläre Expositionsmuster mit im Verlauf ansteigenden und wieder abfallenden Ozonkonzentrationen enthielten, gingen nicht in die Berechnung ein, wurden jedoch im Anschluss an die Berechnung diskutiert.

In den meisten Studien mit kontinuierlicher oder intermittierender Bewegung waren Angaben zur Minutenatmung während körperlicher Belastung enthalten. Anders verhielt es sich bei Angaben zur Atmung in Ruhe sowohl bei Studien mit alleinigen Ruheexpositionen als auch bei den Studien mit Wechsel zwischen Ruhe und Bewegung. Hierbei waren in nur wenigen Studien Angaben zur Minutenventilation zu finden.

Die Anzahl an Einzelstudien mit Angaben zur Atmung während der Ruhephasen betrug 15. Aus diesen Studien ermittelten wir die durchschnittliche Ruheventilation pro KOF durch Bildung des Mittelwertes. Es ergab sich ein Wert von 4,92 L/min/KOF Atmung in Ruhe im Durchschnitt. Unter 6.6.1 auf Seite 194 finden sich die zur Berechnung der mittleren Ruheatmung verwendeten Studien im Anhang. Studien, in denen als einzige Angabe für die Minutenventilation bei Belastung ein Vielfaches der Ruheventilation ohne Angabe dieser genannt war, z.B. „VE exercise equaled 4-5x resting exercise“ wurde der Wert von 4,92 L/min/m² KOF Ruheventilation, der zuvor errechnet worden war, verwendet (47).

In unserer Modellrechnung für die Lufthansa AG setzten wir eine leicht erhöhte Ruheventilation von 10 L/Minute ein, um den Umständen der erhöhten Belastung durch die Anstrengung des Fluges, den niedrigeren Sauerstoffpartialdruck in Flughöhe und der erhöhten mentalen Konzentration Rechnung zu tragen.

3.3 Beschreibende Analyse Kerngruppe

Die als Berechnungsgrundlage für die Kerngruppe verwendeten Originalstudien bezifferten sich nach dem ausführlichen Selektionsprozess auf 11 Stück. Aus diesen Originalstudien konnten als Berechnungsgrundlage 16 Einzelstudien extrahiert werden.

Die Anzahl der im Rahmen dieser 16 Testungen durchgeführten Expositionen belief sich auf 534 Einzelexpositionen. Abbildung 20 zeigt die Geschlechterverteilung der Probanden der Studien.

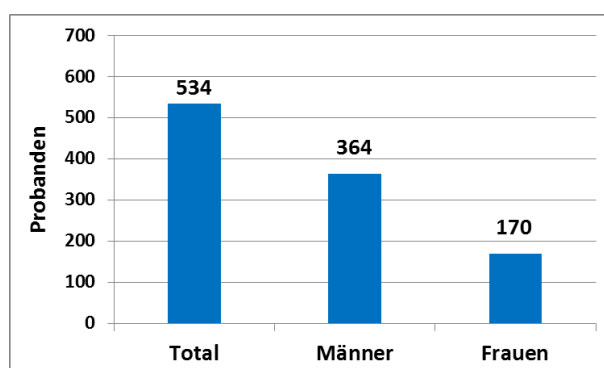


Abb.: 20 Geschlechterverteilung der Einzelexpositionen in der für die Berechnung ausgewählten Kerngruppe. Es fand überwiegend eine Exposition von Männern statt.

Der Altersdurchschnitt der Probanden in der Kerngruppe betrug weniger als 25 Jahre (Abb. 21). Überwiegend wurden junge männliche Teilnehmer gegenüber Ozon exponiert.

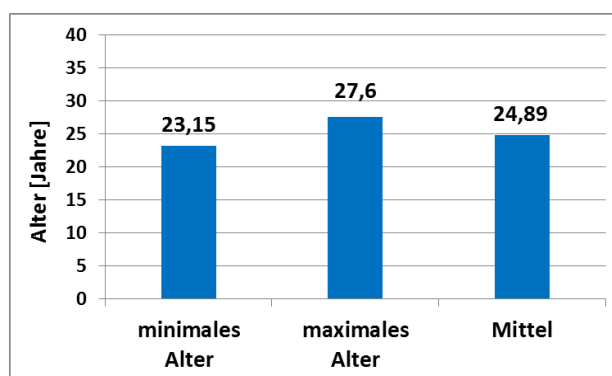


Abb.: 21 Alter der Probanden in Jahren in der für die Berechnung ausgewählten Kerngruppe. Überwiegend wurden junge Erwachsene mit einem Alter unter 30 Jahren gegenüber O₃ exponiert.

Die Dauer der Expositionen betrug im Schnitt 194 Minuten. Die maximale Expositionszeit lag dabei bei über sechs Stunden, die minimale bei einer Stunde (Abb. 22).

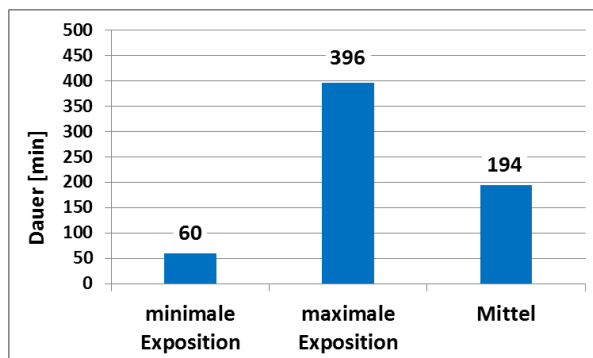


Abb.: 22 Überblick über die Dauer der Ozoninhalationen in der Kerngruppe. Im Mittel betrug die Dauer der Ozoninhalation ca. drei Stunden. Expositionen unter einer Stunde Dauer fanden nicht statt.

Die durchschnittlich applizierte Ozonkonzentration betrug 0,24 ppm (SD 0,13). Als Maximalwert wurde mit einer Konzentration von 0,42 ppm, minimal mit 0,06 ppm exponiert (Abb. 23). Alle Expositionen wurden unter intermittierender körperlicher Belastung mit erhöhten Minutenventilationen durchgeführt. Im Mittel wurden hierbei Minutenventilationen während der Belastung von fast 25 Litern pro Minute ($24,90 \pm 4,87$ SD) normiert auf die Körperoberfläche erreicht, dargestellt in Abbildung 24.

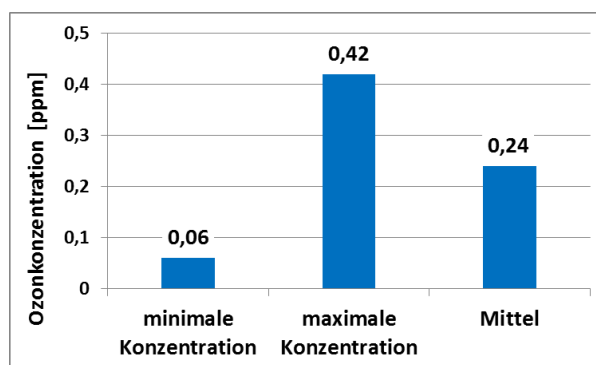


Abb.: 23 In der Kerngruppe auftretende minimal, mittlere und maximale Ozonkonzentrationen.

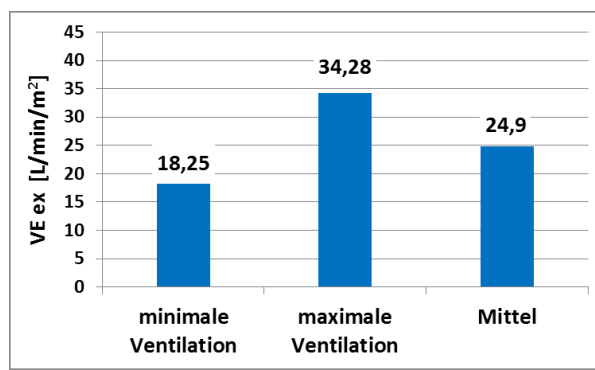


Abb.: 24 Minutenventilation während der Bewegungsphasen in der Kerngruppe.

Nach Inhalation von Ozon konnten in der Spirometrie Verringerungen der Lungenfunktionsparameter FEV_1 und FVC beobachtet werden. Bei den Probanden der Kerngruppe zeigte sich nach Ozoninhalation ein mittlerer Abfall der Einsekundenkapazität (FEV_1) um 12,09% (SD 7,40). Maximal trat in einer Studie eine Verringerung um 23,90% auf, die geringste Einschränkung betrug 0,86% (48). Abb. 25 gibt einen graphischen Überblick über die prozentualen Abfälle der Einsekundenkapazität.

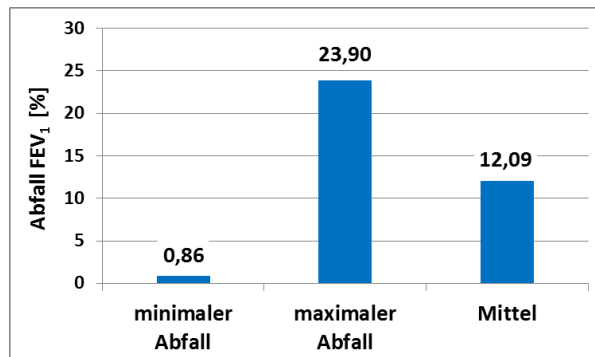


Abb.: 25 Prozentualer Abfall von FEV_1 nach Ozoninhalation in der Kerngruppe. Im Mittel führte die Inhalation von Ozon zu einem Abfall von 12,09% bei der Forcierten Einsekundenkapazität.

Die maximalen und mittleren Änderungen der Forcierten Vitalkapazität (FVC) zeigten sich in der Kerngruppe nach der Ozoninhalation geringer als die Abfälle der FEV_1 . Sie betrugen 14,60% bzw. 8,65% (SD 4,80), in Abb. 26 dargestellt.

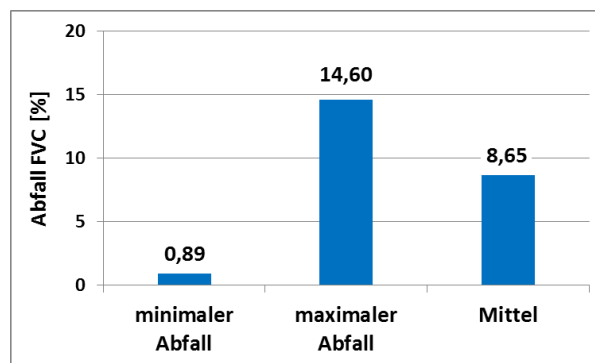


Abb.: 26 Prozentualer Abfall von FVC nach Ozoninhalation. Im Mittel führte die Inhalation von Ozon zu einem Abfall von 8,65% der Forcierten Vitalkapazität.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die in den 16 Einzelstudien durchgeführten Einzelexpositionen und die Anzahl der jeweilig teilnehmenden Probanden:

Autor	Studie	n Probanden	n Einzelexpositionen
Adams WC	(49)	6	1
Aris RM	(50)	66	1
Bennett G	(51)	122	2
		75	
Brookes KA	(52)	15	3
Frank R	(53)	8	1
Hazucha MJ	(54)	10	1

Kim MY	(48)	27	2
		32	
Adams WC	(55)	30	1
Chatham MD	(56)	9	1
Weinmann GG	(57)	64	1

Tab. 6 Übersicht über die Studien der Kerngruppe. Die Tabelle zeigt die Anzahl der jeweiligen Studienteilnehmer sowie die in den einzelnen Studien durchgeführten Einzelexpositionen.

Zur verbesserten Übersicht der zwischen den Kernstudien sehr heterogenen Änderungen der FEV_1 und der FVC nach Exposition wurden die prozentualen Abfälle der jeweiligen Einzelstudien graphisch aufgetragen. Die Abbildungen 27 und 28 geben einen Überblick über Mittelwert und einfacher Standardabweichung der prozentualen Abfälle der 16 Einzelstudien.

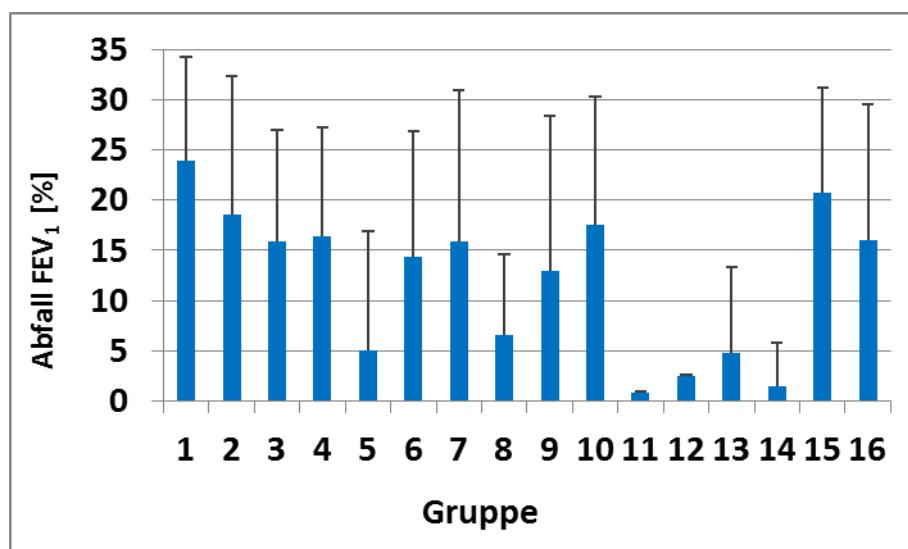


Abb.: 27 Übersicht über den prozentualen Abfall der FEV_1 der einzelnen Studien der Kerngruppe. Angabe von Mittelwert (blaue Säule) und einfacher Standardabweichung (schwarzer Strich).

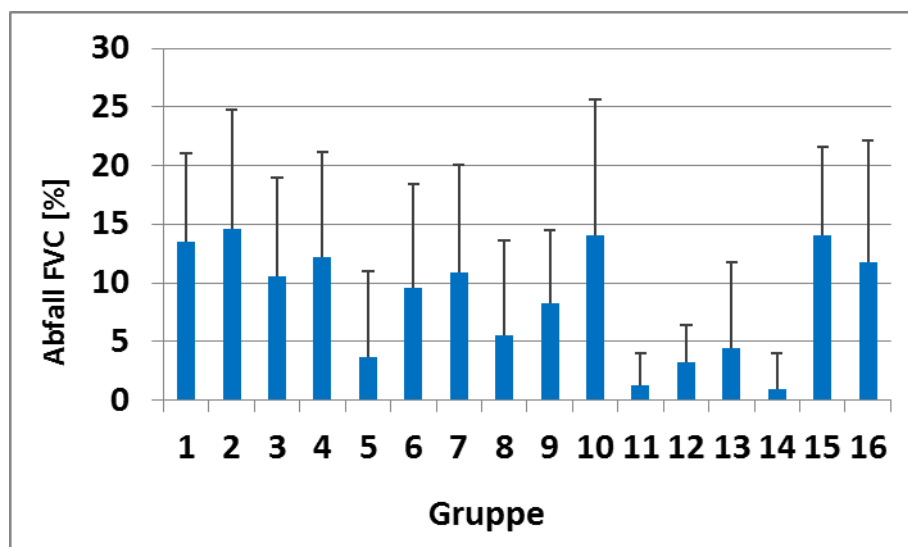


Abb.: 28 Übersicht über den prozentualen Abfall der FVC der einzelnen Studien der Kerngruppe. Angabe von Mittelwert (blaue Säule) und einfacher Standardabweichung (schwarzer Strich).

3.4 Beschreibende Analyse der Gruppen 1 – 6

In den Gruppen 1-6 ergaben sich insgesamt 3714 Einzelexpositionen aus 198 Einzelstudien. Dabei wurden die meisten Einzelexpositionen aufgrund der in den Studien vorhandenen Daten der Gruppe 2 zugeordnet. Vereinfacht gesagt bedeutet dies, dass in einer großen Anzahl von Studien ein mittlerer prozentualer Abfall der Lungenfunktionswerte errechenbar war. Eine Angabe bzw. Berechnung der Streuparameter SEM und SD war jedoch nicht immer möglich. Auch den Gruppen 4a und 4b wurden viele Einzelexpositionen zugeteilt, da in vielen Studien nur Angaben zum postexpositionellen FEV₁-Abfall, nicht aber zum Abfall der FVC angegeben waren.

Die in den Studien der Gruppen 1-6 applizierten Ozonkonzentrationen variierten von 0,04 bis 0,87 ppm, im Durchschnitt lag die verwendete Konzentration bei 0,29 ppm (SD 0,13), in Abbildung 29 grafisch dargestellt. Die gesamte Expositionsdauer in Ruhe und bei Belastung lag zwischen 30 und 480 Minuten, die mittlere Dauer bei ca. 151,6 (SD 98,62) Minuten (Abb. 30). Auch hier waren die meisten Expositionen während intermittierender Belastung durchgeführt worden.

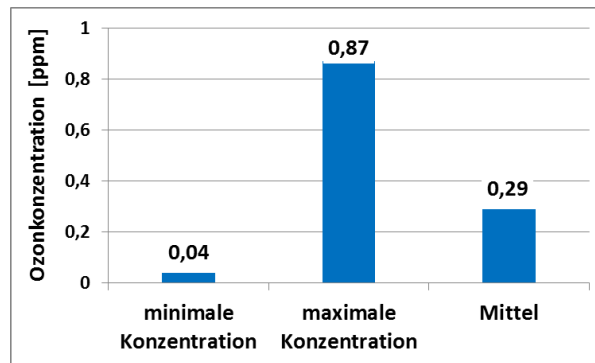


Abb.: 29 Verwendete Ozonkonzentrationen in den einzelnen Gruppen 1-6. Eine Einteilung der Studien in verschiedene Gruppen erfolgte anhand der Validität der in ihnen vorhandenen Daten.

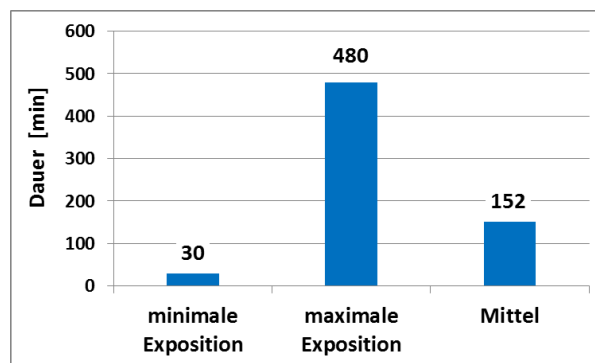


Abb.: 30 Dauer der Einzelexpositionen in den Gruppen 1-6. Eine Einteilung der Studien in verschiedene Gruppen erfolgte anhand der Validität der in ihnen vorhandenen Daten.

3.5 Quantitative Analysen

Die Analysen von FEV_1 und FVC erfolgten parallel, allerdings konnte dies für die Sensitivitätsanalyse, d.h. die über den Kern der Studien hinausgehenden Gruppen, nicht in jedem Fall erfolgen, da diese teils dadurch gekennzeichnet waren, dass Werte von FVC fehlten (Gruppe 4). Ferner fehlen entsprechende Daten für Studien der Gruppen, wenn die geforderten Parameter nicht verfügbar waren.

3.5.1 Univariate Analysen Kern

Verfügbar waren 16 Datensätze. Im ersten Schritt wurden mittels konventioneller linearer Regression Gleichungen für die einzelnen Prädiktoren Konzentration (ppm), Gesamtdauer (durtot), Dauer der körperlichen Belastung (durex) sowie auf die Körperoberfläche (BSA) normierte Ventilationsrate während Belastung errechnet (vbsaex). Diese Prädiktoren wurden gewählt, da zum einen ihr Einfluss pathophysiologisch bekannt ist und zum anderen nur sie in hinreichend vielen Studien verfügbar waren. Gesamtdauer und Dauer der körperlichen Belastung wurden parallel analysiert, um zu erkennen, ob ihre Einflüsse einander proportional waren. Dies erschien sinnvoll, da für die Ruheventilation bis auf sehr wenige Ausnahmen keine Daten verfügbar waren und diese Angaben für die Studien des Kerns nicht gefordert waren. Die Parameter (B), d.h. Achsenabschnitte und Regressionskoeffizienten, ferner Standardfehler (SEM), t-Werte, sowie Signifikanzlevel (p) sind für den Kern der Studien für die prozentuale Änderung von FEV₁ in den Tabellen 7-10 angegeben. Die entsprechenden Daten für FVC finden sich in den Tabellen 11-14. Fett markiert sind p-Werte < 0,05 für die Steigungen, d.h. die Abhängigkeit vom jeweiligen Prädiktor.

Ergebnisse für FEV₁

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	2.58861	2.82366	0.916758	0.374792
ppm	39.38399	10.30197	3.822958	0.001864

Tab. 7 Prozentuale Änderung in FEV₁ versus Konzentration (ppm).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	18.52238	2.755651	6.72160	0.000010
durtot	-0.03270	0.011644	-2.80853	0.013944

Tab. 8 Prozentuale Änderung in FEV₁ versus Gesamtdauer (durtot, Minuten).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	18.11094	2.389565	7.57918	0.000003
durex	-0.04196	0.013185	-3.18225	0.006651

Tab. 9 Prozentuale Änderung in FEV₁ versus Belastungsdauer (durex, Minuten).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-6.75107	8.939952	-0.755157	0.462671
vbsaex	0.75656	0.352720	2.144917	0.049988

Tab. 10 Prozentuale Änderung in FEV₁ versus normierte Ventilation unter Belastung (vbsaex, L/min/BSA).

Ergebnisse für FVC

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	2.23980	1.750530	1.279498	0.221521
ppm	26.58891	6.386712	4.163161	0.000957

Tab. 11 Prozentuale Änderung in FVC versus Konzentration (ppm).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	12.73818	1.808753	7.04252	0.000006
durtot	-0.02076	0.007643	-2.71655	0.016706

Tab. 12 Prozentuale Änderung in FVC versus Gesamtdauer (durtot, Minuten).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	12.47751	1.573470	7.92994	0.000002
durex	-0.02664	0.008682	-3.06868	0.008335

Tab. 13 Prozentuale Änderung in FVC versus Belastungsdauer (**durex, Minuten**).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-3.75080	5.770704	-0.649973	0.526232
vbsaex	0.49812	0.227680	2.187833	0.046140

Tab. 14 Prozentuale Änderung in FVC versus normierte Ventilation unter Belastung (vbsaex, L/min/BSA).

Somit ergaben sich sowohl für FEV₁ als auch für FVC in allen Prädiktoren statistisch signifikante Zusammenhänge in univariaten Analysen; dabei waren diejenigen für die Ozon-Konzentration am stärksten. Um zu eruieren, welche Prädiktoren einen unabhängigen Wert besaßen sowie zu einem für Vorhersagezwecke realistischeren Modell zu kommen, wurden die Prädiktoren im nächsten Analyseschritt kombiniert.

3.5.2 Multivariate Analysen Kern

Zu diesem Zweck wurden jeweils drei Prädiktoren ausgewählt, und zwar Konzentration, Expositionsdauer oder alternativ Belastungsdauer, sowie auf Körperoberfläche normierte Ventilationsrate. Die Berechnung erfolgte als multivariate lineare Regression. Die Alternative von Gesamtdauer der Exposition versus Belastungsdauer wurde eingeführt, um mögliche Unterschiede und Beeinflussungen der Schätzwerte für die anderen Prädiktoren zu erkennen. Die Ergebnisse für FEV₁ sind in den Tabellen 15 und 16, diejenigen für FVC in den Tabellen 17 und 18 dargestellt.

Ergebnisse für FEV₁

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-14.8984	14.22716	-1.04718	0.315650
ppm	47.6603	20.96762	2.27304	0.042206
durtot	0.0177	0.02255	0.78279	0.448921
vbsaex	0.4826	0.34330	1.40577	0.185154

Tab. 15 Prozentuale Änderung in FEV₁ mit Gesamtdauer (durtot), Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-10.2227	14.83866	-0.688921	0.503976
ppm	41.4878	23.11153	1.795114	0.097843
durex	0.0113	0.02959	0.381878	0.709229
vbsaex	0.4289	0.35283	1.215732	0.247463

Tab. 16 Prozentuale Änderung in FEV₁ mit Belastungsdauer (durex), Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

Ergebnisse für FVC

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-12.4804	8.41135	-1.48375	0.163659
ppm	37.0699	12.39642	2.99037	0.011266
durtot	0.0179	0.01333	1.34072	0.204839
vbsaex	0.3484	0.20296	1.71645	0.111757

Tab. 17 Prozentuale Änderung in FVC mit Gesamtdauer (durtot), , Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-10.0144	8.91097	-1.12383	0.283066
ppm	34.3470	13.87903	2.47474	0.029238
durex	0.0167	0.01777	0.93708	0.367196
vbsaex	0.3210	0.21188	1.51483	0.155702

Tab. 18 Prozentuale Änderung in FVC mit Belastungsdauer (durex), Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

Die in den vorstehenden Tabellen gezeigten Parameterschätzwerte zeigen, dass zumindest innerhalb der 16 qualitativ hochwertigen Studien des Kerns die Gesamtdauer sowie die Belastungsdauer keinen unabhängigen statistisch relevanten Prädiktor darstellen. In ähnlicher

Weise ist die normierte Ventilationsrate unter Belastung nicht mehr signifikant, teils auch die Konzentration. Im Falle der letzteren beiden Prädiktoren ist zu berücksichtigen, dass die statistische Teststärke bei $n=16$ und drei Prädiktoren gering ist. In jedem Fall muss die Konzentration als der stärkste einzelne Prädiktor angenommen werden. In keinem Fall war mehr als einer der drei Prädiktoren statistisch signifikant. Um die Teststärke möglicherweise zu erhöhen, wurden die Modelle unter Weglassung der Gesamtdauer sowie Dauer der Belastung erneut gerechnet. Die Ergebnisse für FEV_1 und FVC sind in den Tabellen 19 und 20 zu sehen.

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-5.30130	7.10983	-0.745630	0.469159
ppm	33.83644	11.13430	3.038936	0.009500
vbsaex	0.37056	0.30736	1.205632	0.249446

Tab. 19 Prozentuale Änderung in FEV_1 ohne Gesamtdauer und Belastungsdauer.

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-2.76226	4.396449	-0.628293	0.540694
ppm	23.07187	6.885032	3.351019	0.005210
vbsaex	0.23493	0.190057	1.236084	0.238296

Tab. 20 Prozentuale Änderung in FVC ohne Gesamtdauer und Belastungsdauer.

Diese Daten legen nahe, dass im Rahmen des mit den begrenzten Daten statistisch Aussagbaren die Ventilationsrate nur einen untergeordneten Wert besitzt. Andererseits ist bekannt, dass diese Rate im Prinzip einen Einfluss hat und dies für die Bedingungen der Ruheventilation versus Belastung von besonderer Bedeutung ist. Somit stellte sich die Frage, ob die Ventilationsrate zumindest indirekt berücksichtigt werden kann.

3.5.3 Kombinierte Prädiktoren

Eine formelle Meta-Regression des Kerns für mehr als einen Prädiktor war angesichts der geringen Anzahl der Studien unrealistisch. Zugleich müssen Konzentration und normierte Ventilation als physiologisch plausible Prädiktoren gelten. Ferner erforderte eine Extrapolation auf realistische Expositionsbedingungen im Frachtverkehr eine Berücksichtigung der Tatsache, dass die Ventilation niedriger als das Mittel der in den Expositionsstudien gewählten Ventilationsraten lag. Daher stellte sich die Frage, ob diese beiden Größen anhand einer univariaten Regression angemessen berücksichtigt werden können. Aus diesem Grunde wurde als zusätzlicher Prädiktor das Produkt aus Konzentration und normierter Ventilationsrate eingeführt, das eine Art Dosisleistung darstellt (ppmvbsaex). Im Folgenden finden sich die Ergebnisse linearer Standard-Regressionsanalysen von FEV₁ und FVC, wenn dieser Prädiktor zusammen mit der Gesamtdauer oder alternativ der Belastungsdauer eingeführt wurde. Die Ergebnisse des Kerns der Studien sind in den Tabellen 21 und 22 für FEV₁, und den Tabellen 23 und 24 für FVC dargestellt.

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	1.270343	8.208281	0.154764	0.879385
durtot	0.005217	0.020078	0.259843	0.799054
ppmvbsaex	1.564116	0.710524	2.201354	0.046382

Tab. 21 Prozentuale Änderung in FEV₁ für Dosisleistung (ppmvbsaex) und Gesamtdauer (durtot).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	4.094083	8.242691	0.496693	0.627699
durex	-0.002627	0.025434	-0.103301	0.919300
ppmvbsaex	1.337234	0.757125	1.766200	0.100819

Tab. 22 Prozentuale Änderung in FEV₁ für Dosisleistung (ppmvbsaex) und Belastungsdauer (durex).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	3.930641	5.787639	0.679144	0.508958
durtot	0.002495	0.014157	0.176254	0.862810
ppmvbsaex	0.878675	0.500989	1.753880	0.102979

Tab. 23 Prozentuale Änderung in FVC für Dosisleistung (ppmvbsaex) und Gesamtdauer (durtot).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	4.236877	5.802959	0.730124	0.478266
durex	0.002148	0.017906	0.119983	0.906331
ppmvbsaex	0.858910	0.533025	1.611386	0.131098

Tab. 24 Prozentuale Änderung in FVC für Dosisleistung (ppmvbsaex) und Belastungsdauer (durex).

In diesen Analysen ergab sich wiederum, dass die Dauer keinen statistisch signifikanten Effekt hatte. Allerdings war auch mit Einführung der Dosisleistung keine Verbesserung der Vorhersagekraft gegenüber der Konzentration zu erkennen. Daher erfolgten zwecks explorativer Abklärung zusätzliche univariate Analysen mit der Dosisleistung als einzigem Prädiktor. Die Ergebnisse für FEV₁ und FVC sind in den Tabellen 25 und 26 dargestellt.

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	3.288291	2.567935	1.280520	0.221171
ppmvbsaex	1.405712	0.352624	3.986429	0.001352

Tab. 25 Prozentuale Änderung in FEV₁ mit Dosisleistung (ppmvbsaex) als Prädiktor.

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	4.895775	1.808117	2.707665	0.017000
ppmvbsaex	0.802914	0.248288	3.233808	0.006003

Tab. 26 Prozentuale Änderung in FVC mit Dosisleistung (ppmvbsaex) als Prädiktor.

Der univariate Zusammenhang der Lungenfunktionsreaktionen mit der Dosisleistung war ähnlich stark wie der mit der Konzentration einzeln, allerdings auch nicht besser (vgl. Tabellen 7 und 11). In jedem Fall ist die Dosisleistung eine der Möglichkeiten, die Ventilation zu berücksichtigen und im Rahmen univariater Modelle zu verbleiben. Auf der Basis dieser anhand Standardregression durchgeführten explorativen Analysen wurde für die univariate Meta-Regression der Studien des Kerns die Dosisleistung als zusätzlicher Prädiktor eingeführt. Dieser Prädiktor war essenziell, um für im Flugzeug gemessene Konzentrationen und einen Bereich angenommener Ruheventilationsraten gültige Vorhersagen treffen zu können.

Die Achsenabschnitte waren größer Null, wenn auch nicht immer signifikant von Null verschieden. Da aus physiologischen Gründen bei einer Expositionshöhe Null auch eine Antwort Null zu erwarten ist, wurden zusätzlich auch Regressionsanalysen mit einem auf Null fixierten Achsenabschnitt durchgeführt. Die Ergebnisse für die Studien der Gruppe 0 (Kern) sind in den Tabellen 27 und 28 gezeigt.

	B	SEM	Z	p
Achsenabschnitt	0	-	-	-
ppmvbsaex	1.793950	0.183859	9.757222	<0.000001

Tab. 27 Prozentuale Änderung in FEV₁ mit Dosisleistung (ppmvbsaex) als Prädiktor bei Standard-Regression mit Achsenabschnitt Null.

	B	SEM	Z	p
Achsenabschnitt	0	-	-	-
ppmvbsaex	1.269914	0.117604	10.79824	0.000000

Tab. 28 Prozentuale Änderung in FVC mit Dosisleistung (ppmvbsaex) als Prädiktor bei Standard-Regression mit Achsenabschnitt Null.

3.5.4 Hinzunahme der über den Kern hinaus verfügbaren Studien (explorative Sensitivitätsanalyse mittels Standardregression)

Da der mit $n=16$ begrenzte Umfang des Kerns der Studien keine statistisch weitergehenden Aussagen erlaubte, wurden im nächsten Schritt stufenweise Studien der Zusatzgruppen hinzugefügt. Die Reihenfolge der Zufügung orientierte sich an der relativen Verlässlichkeit sowie der Verfügbarkeit von Daten. Weggelassen wurde Gruppe 7, da diese sich auf Probanden außerhalb des für die Analyse gewählten Altersbereichs bezog.

Die Berechnungen erfolgten wiederum für FEV_1 und FVC parallel, soweit verfügbar. Als Prädiktoren wurden Konzentration (ppm) und normierte Ventilationsrate (vbsaex) gewählt. Hinzu kam die Belastungsdauer (durex), da nicht auszuschließen war, dass sie sich bei einer größeren Zahl eingeschlossener Studien als statistisch relevant erweisen würde. Ungeachtet dessen erfolgten in diesem explorativen Stadium aus Gründen der Vergleichbarkeit mit den Daten des Kerns zusätzliche Regressionsanalysen, in die nur Konzentration und normierte Ventilationsrate Eingang fanden.

Die Gruppen wurden in folgender Reihenfolge dem Kern zugefügt: 1, 4a, 2, 4b, 3, 5, 6. Für die Gruppen 4a und 4b waren keine Werte von FVC verfügbar, daher reduziert sich die Zahl der Tabellen.

Die Ergebnisse für FEV_1 sind in den Tabellen 29-42 dargestellt, diejenigen für FVC in den Tabellen 43-52:

Ergebnisse der zusätzlichen Analysen für FEV₁

Gruppe 0 plus Gruppe 1 (n=21 auswertbar)

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-7.74989	8.88255	-0.872485	0.395100
ppm	39.46068	15.36077	2.568925	0.019918
durex	0.00916	0.01781	0.514518	0.613514
vbsaex	0.36380	0.21360	1.703181	0.106745

Tab. 29 Prozentuale Änderung in FEV₁ mit Belastungsdauer (durex), Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-3.86731	4.589098	-0.842717	0.410445
ppm	32.94592	8.517105	3.868207	0.001126
vbsaex	0.32194	0.193425	1.664429	0.113337

Tab. 30 Prozentuale Änderung in FEV₁ ohne Belastungsdauer; mit Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

Gruppe 0 plus Gruppen 1, 4a (n=39 auswertbar)

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-25.5371	13.93063	-1.83316	0.075295
ppm	67.2230	30.23739	2.22317	0.032757
durex	0.0254	0.03497	0.72594	0.472701
vbsaex	0.8565	0.42319	2.02401	0.050655

Tab. 31 Prozentuale Änderung in FEV₁ mit Belastungsdauer (durex), Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-18.2112	9.53991	-1.90895	0.064265
ppm	52.0741	21.73800	2.39553	0.021920
vbsaex	0.8358	0.41944	1.99270	0.053918

Tab. 32 Prozentuale Änderung in FEV₁ ohne Belastungsdauer; mit Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

Gruppe 0 plus Gruppen 1, 4a, 2 (n=114 auswertbar)

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-19.3980	6.04052	-3.21131	0.001733
ppm	49.3815	11.33266	4.35745	0.000030
durex	0.0351	0.01592	2.20653	0.029425
vbsaex	0.6484	0.16123	4.02174	0.000106

Tab. 33 Prozentuale Änderung in FEV₁ mit Belastungsdauer (durex), Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-10.2178	4.454988	-2.29357	0.023698
ppm	33.8735	9.043642	3.74556	0.000287
vbsaex	0.5794	0.160902	3.60106	0.000475

Tab. 34 Prozentuale Änderung in FEV₁ ohne Belastungsdauer; mit Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).**Gruppe 0 plus Gruppen 1, 4a, 2, 4b (n=129 auswertbar)**

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-15.6410	5.647766	-2.76942	0.006472
ppm	40.3247	9.825301	4.10416	0.000073
durex	0.0283	0.015217	1.86265	0.064859
vbsaex	0.6220	0.147728	4.21061	0.000048

Tab. 35 Prozentuale Änderung in FEV₁ mit Belastungsdauer (durex), Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-8.45830	4.166637	-2.03001	0.044461
ppm	28.99117	7.789784	3.72169	0.000297
vbsaex	0.56275	0.145667	3.86328	0.000178

Tab. 36 Prozentuale Änderung in FEV₁ ohne Belastungsdauer; mit Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

Gruppe 0 plus Gruppen 1, 4a, 2, 4b, 3 (n=137 auswertbar)

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-11.9203	5.197081	-2.29365	0.023379
ppm	31.4221	8.698442	3.61238	0.000429
durex	0.0189	0.014339	1.31904	0.189421
vbsaex	0.5999	0.142636	4.20601	0.000047

Tab. 37 Prozentuale Änderung in FEV₁ mit Belastungsdauer (durex), Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-7.35686	3.888910	-1.89175	0.060682
ppm	24.55394	6.987074	3.51419	0.000602
vbsaex	0.56322	0.140280	4.01494	0.000098

Tab. 38 Prozentuale Änderung in FEV₁ ohne Belastungsdauer; mit Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).**Gruppen 0 plus Gruppen 1, 4a, 2, 4b, 3, 5 (n=188 auswertbar)**

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-10.2963	4.112705	-2.50353	0.013167
ppm	33.6204	7.328769	4.58745	0.000008
durex	0.0198	0.010568	1.87261	0.062709
vbsaex	0.4829	0.100121	4.82300	0.000003

Tab. 39 Prozentuale Änderung in FEV₁ mit Belastungsdauer (durex), Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-4.50468	2.729200	-1.65055	0.100527
ppm	24.29030	5.410910	4.48913	0.000013
vbsaex	0.43162	0.096955	4.45170	0.000015

Tab. 40 Prozentuale Änderung in FEV₁ ohne Belastungsdauer; mit Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

Gruppen 0 plus Gruppen 1, 4a, 2, 4b, 3, 5, 6 (n=195 auswertbar)

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-10.3266	3.978436	-2.59564	0.010175
ppm	33.5947	7.111694	4.72387	0.000004
durex	0.0199	0.010274	1.93751	0.054158
vbsaex	0.4838	0.098039	4.93525	0.000002

Tab. 41 Prozentuale Änderung in FEV₁ mit Belastungsdauer (durex), Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-4.57844	2.669627	-1.71501	0.087957
ppm	24.32019	5.297099	4.59123	0.000008
vbsaex	0.43314	0.095156	4.55188	0.000009

Tab. 42 Prozentuale Änderung in FEV₁ ohne Belastungsdauer; mit Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

Ergebnisse der zusätzlichen Analysen für FVC

Gruppen 0 plus Gruppe 1 (n=21 auswertbar)

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-5.23477	5.508316	-0.950339	0.355257
ppm	31.84024	9.525644	3.342582	0.003858
durex	0.01113	0.011041	1.007853	0.327656
vbsaex	0.19858	0.132460	1.499140	0.152178

Tab. 43 Prozentuale Änderung in FVC mit Belastungsdauer (durex), Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-0.51850	2.907067	-0.178358	0.860433
ppm	23.92661	5.395351	4.434671	0.000320
vbsaex	0.14773	0.122529	1.205655	0.243561

Tab. 44 Prozentuale Änderung in FVC ohne Belastungsdauer; mit Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

Gruppen 0 plus Gruppen 1, 2 (n=91 auswertbar)

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-7.05289	3.735533	-1.88806	0.062352
ppm	24.83406	6.727516	3.69142	0.000388
durex	0.01882	0.009510	1.97858	0.051027
vbsaex	0.29557	0.095854	3.08359	0.002740

Tab. 45 Prozentuale Änderung in FVC mit Belastungsdauer (durex), Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-1.84479	2.694108	-0.684751	0.495301
ppm	16.08054	5.151432	3.121566	0.002434
vbsaex	0.25115	0.094718	2.651548	0.009502

Tab. 46 Prozentuale Änderung in FVC ohne Belastungsdauer; mit Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

Gruppen 0 plus Gruppen 1, 2, 3 (n=98 auswertbar)

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-6.00427	3.479006	-1.72586	0.087659
ppm	22.92318	5.796572	3.95461	0.000149
durex	0.01480	0.008946	1.65434	0.101393
vbsaex	0.29462	0.094124	3.13014	0.002328

Tab. 47 Prozentuale Änderung in FVC mit Belastungsdauer (durex), Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-2.07103	2.562973	-0.808059	0.421075
ppm	16.87005	4.536742	3.718539	0.000339
vbsaex	0.25899	0.092460	2.801061	0.006172

Tab. 48 Prozentuale Änderung in FVC ohne Belastungsdauer; mit Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

Gruppen 0 plus Gruppen 1, 2, 3, 5 (n=147 auswertbar)

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-7.40022	2.628776	-2.81508	0.005565
ppm	26.58004	4.730054	5.61940	0.000000
durex	0.01784	0.006440	2.77008	0.006349
vbsaex	0.30434	0.062605	4.86123	0.000003

Tab. 49 Prozentuale Änderung in FVC mit Belastungsdauer (durex), Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-1.74719	1.695011	-1.03078	0.304371
ppm	17.29737	3.414722	5.06553	0.000001
vbsaex	0.25135	0.060977	4.12212	0.000063

Tab. 50 Prozentuale Änderung in FVC ohne Belastungsdauer; mit Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

Gruppen 0 plus Gruppen 1, 2, 3, 5, 6 (n=152 auswertbar)

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-7.64552	2.560716	-2.98569	0.003312
ppm	26.99350	4.623138	5.83878	0.000000
durex	0.01831	0.006304	2.90460	0.004241
vbsaex	0.30605	0.061586	4.96945	0.000002

Tab. 51 Prozentuale Änderung in FVC mit Belastungsdauer (durex), Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-1.90580	1.668763	-1.14205	0.255267
ppm	17.54593	3.366393	5.21209	0.000001
vbsaex	0.25249	0.060209	4.19351	0.000047

Tab. 52 Prozentuale Änderung in FVC ohne Belastungsdauer; mit Konzentration (ppm), Ventilation (vbsaex).

Diesen Daten ist zu entnehmen, dass die Regressionskoeffizienten für die Prädiktoren schwankten, jedoch bei teils großer Streuung nicht Werte annahmen, die außerhalb der Vertrauensintervalle der Parameter des Kerns lagen. Mit zunehmender Fallzahl wurde auch der Koeffizient für die Dauer der Belastung teils statistisch signifikant, jedoch auf wesentlich geringerem Niveau als die Konzentration und die normierte Ventilation. Es schien daher gerechtfertigt, die Dauer der Exposition nicht in einer Meta-Regression angesichts der sehr begrenzten Fallzahl des Kerns der Studien zu berücksichtigen.

3.5.5 Univariate Analyse Gruppen

Für Prädiktionszwecke wurden ebenfalls univariate Gleichungen errechnet, welche insbesondere den kombinierten Prädiktor der Dosisleistung (Produkt von Konzentration und Ventilationsrate) umfassten. Hierbei wurden für FEV₁ zusätzlich zu Gruppe 0 die Gruppen 1, 4a, 2, 4b genommen, für FVC die Gruppen 1 und 2. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 53-56 dargestellt.

FEV₁: Gruppe 0 plus Gruppen 1, 4a, 2, 4b

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	5.59647	2.280032	2.454557	0.015418
ppm	20.44452	7.099933	2.879537	0.004653

Tab. 53 Regression von FEV₁ auf die Konzentration ppm in dem erweiterten Datensatz (n=133 auswertbar).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	0.966230	2.105860	0.458829	0.647173
ppmvbsaex	1.812791	0.317784	5.704480	<0.000001

Tab. 54 Regression von FEV₁ auf die Dosisleistung ppmvbsaex in dem erweiterten Datensatz (n=124 auswertbar).

FVC: Gruppe 0 plus Gruppen 1, 2

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	-9.20165	4.92659	-1.86775	0.064847
ppm	80.30914	15.53217	5.17051	0.000001

Tab. 55 Regression von FVC auf die Konzentration ppm in dem erweiterten Datensatz (n=98 auswertbar).

	B	SEM	t	p
Achsenabschnitt	2.969068	1.323828	2.242791	0.027394
ppmvbsaex	0.859240	0.200271	4.290383	0.000045

Tab. 56 Regression von FVC auf die Dosisleistung ppmvbsaex in dem erweiterten Datensatz (n=91 auswertbar).

3.5.6 Prüfung auf Nichtlinearität

Da die Expositionen in der Regel bei Ventilationsraten erfolgten, die deutlich über der Ruheventilationsrate lagen und daher für Vorhersagezwecke in jedem Fall eine Extrapolation auf niedrige Ventilationsraten erforderlich war, stellte sich die Frage, ob die Beziehung zu Konzentration und Ventilation als linear angenommen werden durfte. Diese Frage war anhand der Daten des Kerns aufgrund der kleinen Zahl der Datensätze nicht zu beantworten. Somit wurden nach Hinzunahme aller verfügbaren Gruppen Regressionsmodelle für FEV₁ und FVC gerechnet, in denen die Prädiktoren mit linearem und quadratischem Term anwesend waren. Die höheren als linearen Terme waren nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Somit konnte eine Linearität angenommen werden. Interaktionsterme im Sinne einfacher Produkte von Prädiktoren waren ebenfalls nicht statistisch signifikant im Vergleich zu den Prädiktoren selbst.

3.5.7 Fazit der explorativen Analysen mittels linearer Standardregression

Die Exploration des Datensatzes auf potenziell relevante Prädiktoren sowie Abweichungen von der Linearität ergab, dass Konzentration und die Dosisleistung, d.h. das Produkt von Konzentration und auf Körperoberfläche normierter Ventilationsrate die einzigen Prädiktoren darstellten, die in dem qualitativ hochwertigen, aber begrenzten (n=16) Datensatz des Kerns der Studien sinnvoll anwendbar waren, sowohl aus statistischer Sicht als auch in Hinblick auf

das Ziel einer Prädiktion erwartbarer Reaktionen anhand gemessener Expositionen gegenüber Ozon.

3.6 Meta-Regression

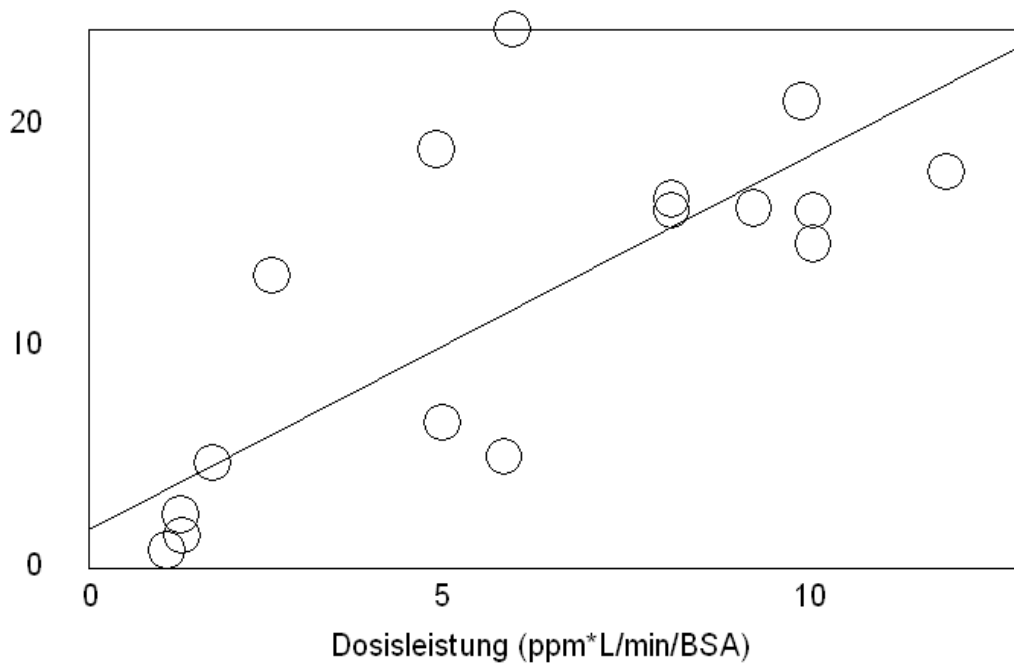
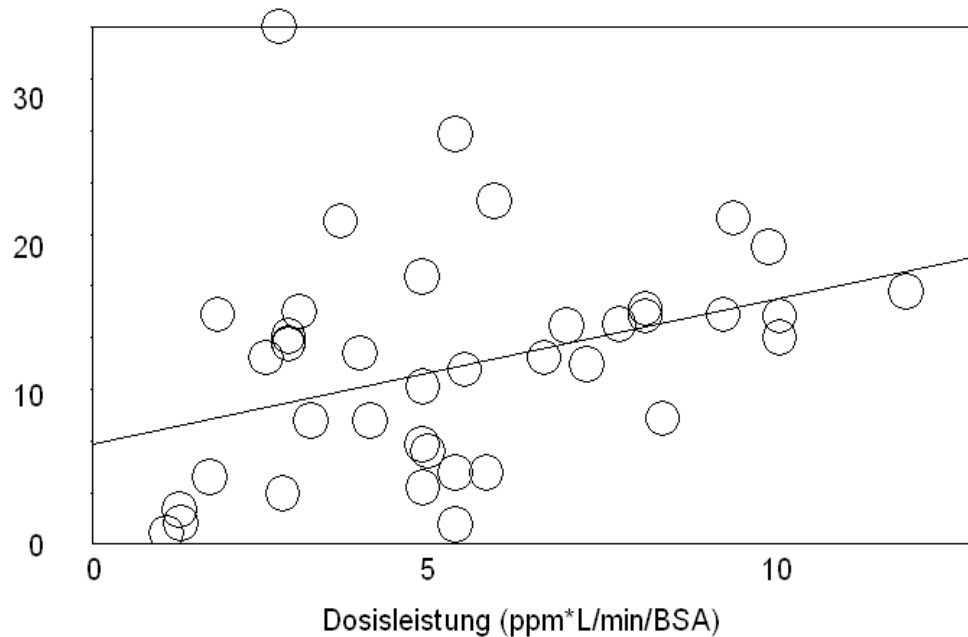
Zur Analyse wurde das Kriterium der unrestricted maximum likelihood eingesetzt, um für den Prädiktor Dosisleistung lineare gewichtete Regressionen zu berechnen. Die Ergebnisse für die Prädiktoren (bei mittlerer Ventilation) und Ventilation (bei mittlerer Konzentration) sind nicht präsentiert, da sie für den Anwendungsfall unrealistische Bedingungen darstellen. Bei der Regression dienten die Standardfehler, die für die Studien des Kerns in jedem Fall gegeben waren, zur Gewichtung. Diese geschätzten Regressionsparameter wurden mit denen der explorativen Analysen mittels Standardregression verglichen, um die Verlässlichkeit dieser Analysen retrospektiv besser einschätzen zu können. Es ergaben sich für FEV₁ die in den Tabellen 57-58 ermittelten univariaten Regressionsgleichungen. Die Beziehungen sind in den Abbildungen 31 bis 35 veranschaulicht.

	B	SEM	Z	p
Achsenabschnitt	1.809140	1.842030	0.982010	0.326030
ppmvbsaex	1.587620	0.271870	5.839730	<0.00001

Tab. 57 Meta-Analytische Regression von FEV₁ auf die Dosisleistung ppmvbsaex in dem Datensatz der Gruppe 0 (Kern).

	B	SEM	Z	p
Achsenabschnitt	7.095240	2.210610	3.205110	0.001350
ppmvbsaex	0.966120	0.359820	2.684980	0.007250

Tab. 58 Meta-Analytische Regression von FEV₁ auf die Dosisleistung ppmvbsaex in dem Datensatz der Gruppe 0 (Kern), sowie 1, 2, 4a, 4b.

Prozentualer Abfall von FEV_1 in Studien der Gruppe 0Abb. 31 Reaktion von FEV_1 versus Dosisleistung (ppm*Minutenventilation/BSA) in der Gruppe 0 (Kern).Prozentualer Abfall von FEV_1 in Gruppen 0, 1, 2, 4a, 4bAbb. 32 Reaktion von FEV_1 versus Dosisleistung (ppm*Minutenventilation/BSA) in der Gruppe 0 (Kern) sowie den Gruppen 1, 2, 4a und 4b (soweit auswertbar).

Für FVC und andere Prädiktoren ergaben sich ähnliche Ergebnisse. Da diese zu keinen qualitativ anderen Vorhersagen führten, sind sie aus Platzgründen nicht dargestellt.

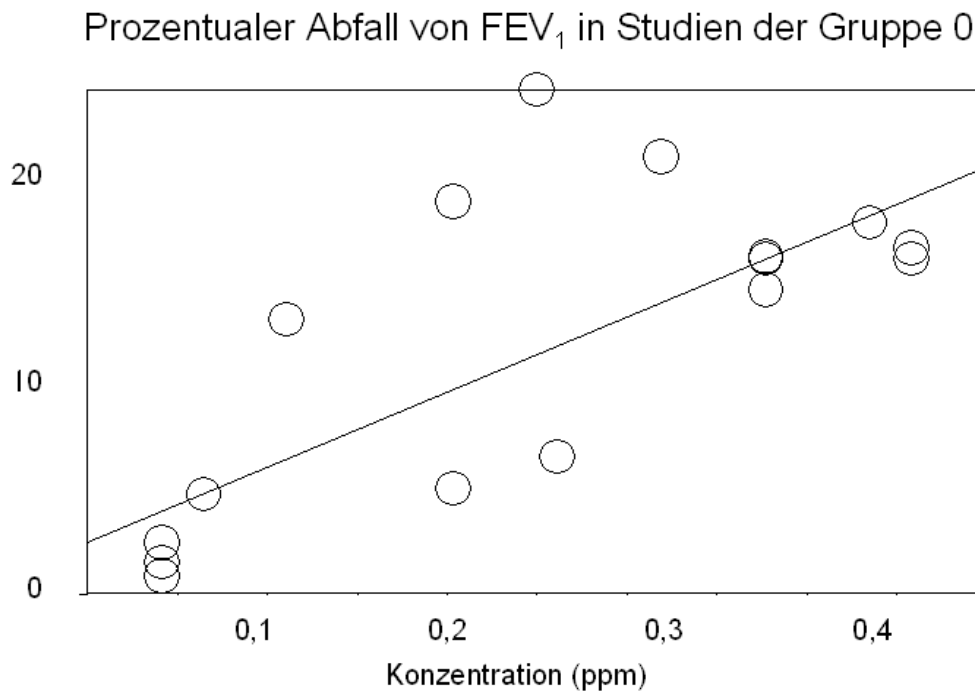


Abb. 33 Reaktion von FEV_1 versus Ozonkonzentration (ppm) in der Gruppe 0 (Kern).

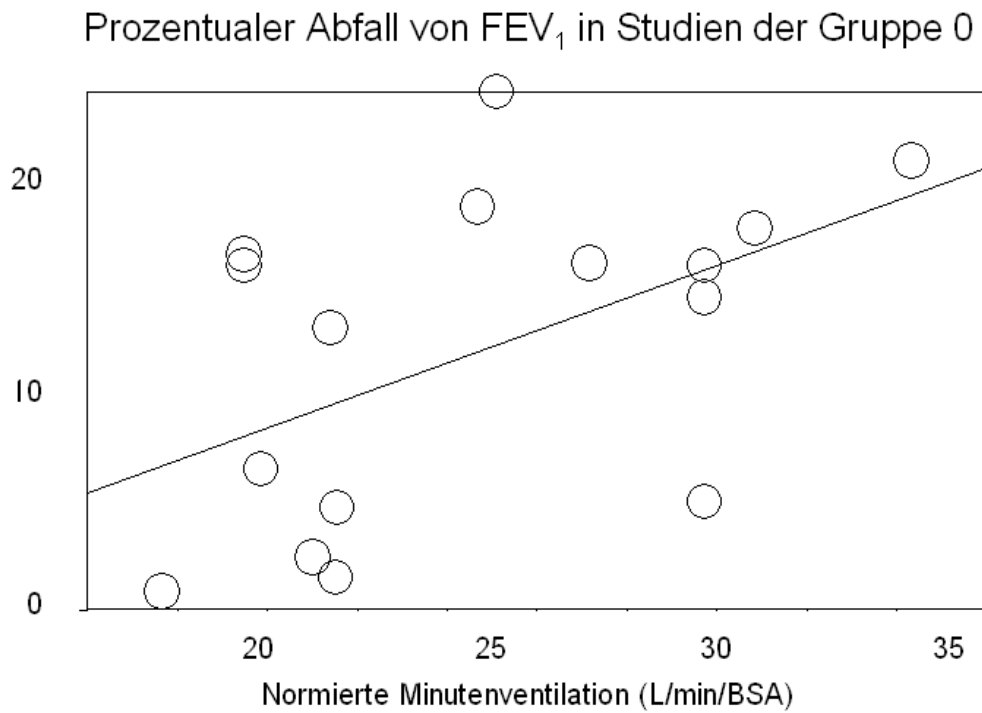


Abb. 34 Reaktion von FEV_1 versus normierte Minutenventilation (L/min/BSA) in der Gruppe 0 (Kern).

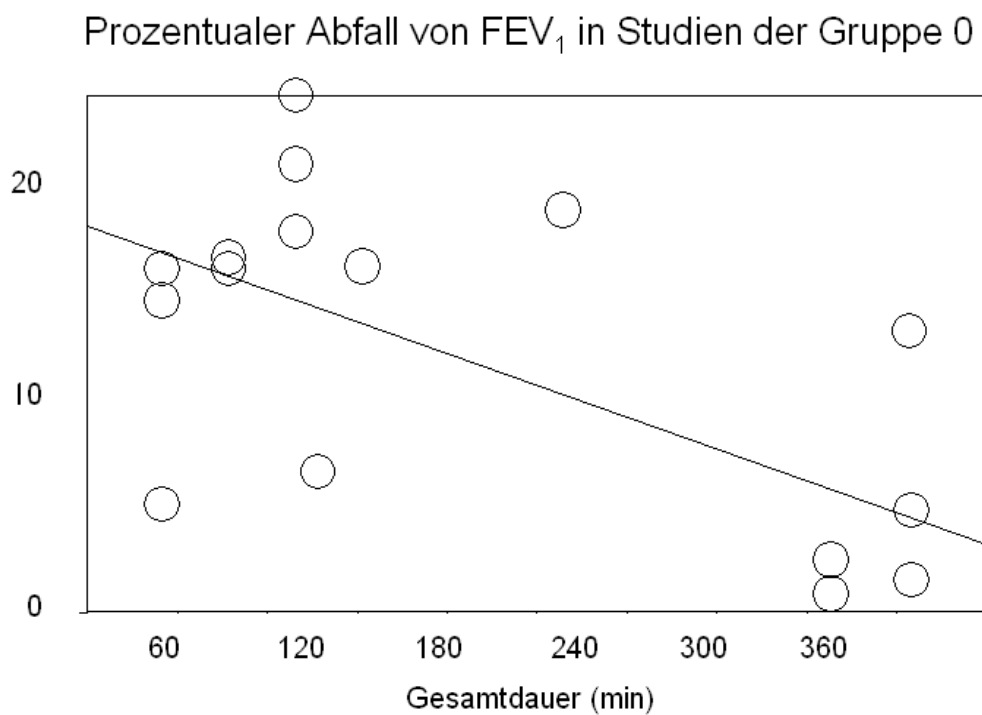


Abb. 35 Reaktion von FEV_1 versus Gesamtdauer der Exposition (min) in der Gruppe 0.

Die Abbildungen 31-35 verdeutlichen noch einmal, dass in den Studien der Gruppe 0 eine über den gesamten Bereich konsistente und verifizierbare Beziehung zur Konzentration bestand, und ähnlich, aber schwächer zur normierten Minutenventilation. Zugleich bestand eine enge Beziehung zur Dosisleistung. Erweiterte man die Studien über Gruppe 0 hinaus, so wurde die Beziehung vor allem im mittleren Bereich eher unklarer als klarer (Abb. 31 versus Abb. 32). Die Beziehung zur Gesamtdauer war ebenfalls statistisch signifikant, jedoch negativ, d.h. mit steigender Dauer nahm die Reaktion ab. Beschränkte man sich auf Studien der Gesamtdauer von 3-4 Stunden, um einem Gutteil der Flugprofile gerecht zu werden, so verblieben zu wenige Studien für eine verlässliche Regressionsanalyse. Andererseits ist durch die Einbeziehung von Studien mit langer Expositionszeit der Bereich der im Flugbetrieb vorkommenden Expositionszeiten abgedeckt.

3.7 Gemessene Expositionen gegenüber Ozon im Frachtbetrieb der LH Cargo

Tabelle 59 listet die gemessenen Konzentrationen, und zwar als Gesamtmittel, als Spitzenwert über die Gesamtzeit, sowie als Spitzenwert der Ein- und Dreistundenmittel, soweit diese bei der gegebenen Flugdauer auswertbar waren.

Flug	Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h
NBO-JNB	9.9			
JNB-NBO	23.1	8.5	12.8	8.8
NBO-FRA	217.0	73.4	174.1	141.3
FRA-ORD	56.9	17.7	42.3	25.9
ORD-FRA	164.2	55.1	120.4	71.1
FRA-KJA	205.2	65.5	143.5	109.0
KJA-KIX	239.4	88.9	168.5	106.8
KIX-KJA	168.9	75.9	153.9	133.2
KJA-FRA	168.1	62.8	133.7	85.2
FRA-KJA	238.9		213.1	
KJA-PVG	150.8	27.6	57.1	29.7
PVG-KJA	137.6	23.6	54.3	29.9
ORD-FRA	219.9	64.7	191.4	118.7
KJA-PVG	128.1	48.2	104.3	65.8
PVG-KJA	66.3	22.5	39.7	31.5
KJA-FRA	188.4	63.9	153.0	103.3
DME-FRA	111.0	41.9	76.8	
FRA-DME	215.8	11.7	14.5	
FRA-TLL	169.3	74.4	118.6	
LED-FRA	293.8	127.9	242.6	

RIX-FRA	188.2	73.9	127.3	
TLL-FRA	184.0	77.1	142.4	
FRA-LED	303.3	155.9	237.2	
FRA-ARN	227.1	49.9	81.2	
EDI-FRA	81.2	11.4	12.4	
HAM-MUC	35.9	10.2	10.5	
FRA-EDI	115.3	11.5	13.5	
FRA-OSL	87.5	36.1	52.5	
FRA-OSL04	123.6	49.9	73.0	
OSL-FRA	168.4	63.2	81.2	
OSL-FRA04	97.6	40.2	60.4	
FRA-RIX	161.2	73.2	95.3	

Tab. 59 Gemessene Ozonkonzentrationen (ppb) bei Frachtflügen. Daten von LH zur Verfügung gestellt. Angegeben sind das Maximum, das Gesamtmittel, sowie die Maxima der gleitenden 1- und 3-Stunden-Mittel. Leerstellen zeigen an, dass die betreffenden Größen aufgrund der Flugdauer nicht auswertbar waren. Die Daten des ersten Blocks wurden in ausgewerteter Form von LH Cargo zur Verfügung gestellt. Die Daten des zweiten Blocks waren als Originalwerte verfügbar und wurden von uns ausgewertet. Einzelne offenkundig fehlerhafte Messwerte wurden nach Möglichkeit korrigiert und ggf. weggelassen. Die gezeigten Werte wurden für die Vorhersage der Lungenfunktionsreaktionen verwendet (Tabellen 60-67).

3.7.1 Vorhersage erwarteter Lungenfunktions-Reaktionen anhand der gemessenen Ozonwerte

Die Regressionsgleichungen sowohl der Standard-Analyse als auch der Meta-Analyse wurden herangezogen, um mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FEV_1 zu berechnen. Prädiktor war die Dosisleistung, d.h. das Produkt der Konzentration und der auf die Körperoberfläche normierten Ventilationsrate. Als Ventilation wurden sowohl 5 als auch 10 L/Min/BSA angenommen, da damit der realistische Bereich im Frachtflugbetrieb sicher nach oben abgedeckt ist. Die Analyse der insgesamt 9 Studien der Gruppen 0, 1, 4a, 2 und 4b, in denen eine Ruheventilation angegeben wurde, ergab für die normierte Ventilation einen Medianwert von 4,40, ein Minimum von 3,95 und ein Maximum von 8,03 L/min/BSA. Tabelle 60 listet für die Studien der Gruppe 0 (Kern) die mittleren erwarteten prozentualen Änderungen, die bei den gemessenen Ozonkonzentrationen bei diesen beiden Ventilationen zu erwarten wären. Tabelle 61 listet analog die erwarteten Änderungen auf der Basis der Hinzunahme der (immer noch qualitativ relativ hochwertigen) Studien der Gruppen 1, 4a, 2 und 4b. Um die mögliche Variationsbreite der Antwort zu illustrieren, wurden alle verfügbaren Werte der Ozonkonzentrationen verwendet, auch wenn die Spitzenwerte nur kurze Zeit erreicht wurden. Zum Vergleich sind analoge Zahlen für FVC in den Tabellen 62 und 63 gegeben.

Flug	5 L/min/BSA					10 L/min/BSA			
	Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h		Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h
NBO-JNB	3.4					3.4			
JNB-NBO	3.5	3.3	3.4	3.4		3.6	3.4	3.5	3.4
NBO-FRA	4.8	3.8	4.5	4.3		6.3	4.3	5.7	5.3
FRA-ORD	3.7	3.4	3.6	3.5		4.1	3.5	3.9	3.7
ORD-FRA	4.4	3.7	4.1	3.8		5.6	4.1	5.0	4.3
FRA-KJA	4.7	3.7	4.3	4.1		6.2	4.2	5.3	4.8
KJA-KIX	5.0	3.9	4.5	4.0		6.7	4.5	5.7	4.8
KIX-KJA	4.5	3.8	4.4	4.2		5.7	4.4	5.5	5.2
KJA-FRA	4.5	3.7	4.2	3.9		5.7	4.2	5.2	4.5
FRA-KJA	5.0		4.8			6.6		6.3	
KJA-PVG	4.3	3.5	3.7	3.5		5.4	3.7	4.1	3.7
PVG-KJA	4.3	3.5	3.7	3.5		5.2	3.6	4.1	3.7
ORD-FRA	4.8	3.7	4.6	4.1		6.4	4.2	6.0	5.0
KJA-PVG	4.2	3.6	4.0	3.8		5.1	4.0	4.8	4.2
PVG-KJA	3.8	3.4	3.6	3.5		4.2	3.6	3.8	3.7
KJA-FRA	4.6	3.7	4.4	4.0		5.9	4.2	5.4	4.7
DME-FRA	4.1	3.6	3.8			4.8	3.9	4.4	
FRA-DME	4.8	3.4	3.4			6.3	3.5	3.5	
FRA-TLL	4.5	3.8	4.1			5.7	4.3	5.0	
LED-FRA	5.4	4.2	5.0			7.4	5.1	6.7	
RIX-FRA	4.6	3.8	4.2			5.9	4.3	5.1	
TLL-FRA	4.6	3.8	4.3			5.9	4.4	5.3	
FRA-LED	5.4	4.4	5.0			7.6	5.5	6.6	
FRA-ARN	4.9	3.6	3.9			6.5	4.0	4.4	
EDI-FRA	3.9	3.4	3.4			4.4	3.4	3.5	
HAM-MUC	3.5	3.4	3.4			3.8	3.4	3.4	
FRA-EDI	4.1	3.4	3.4			4.9	3.5	3.5	
FRA-OSL	3.9	3.5	3.7			4.5	3.8	4.0	
FRA-OSL	4.2	3.6	3.8			5.0	4.0	4.3	
OSL-FRA	4.5	3.7	3.9			5.7	4.2	4.4	
OSL-FRA	4.0	3.6	3.7			4.7	3.9	4.1	
FRA-RIX	4.4	3.8	4.0			5.6	4.3	4.6	

Tab. 60 Mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FEV_1 bei den in Tabelle 59 angenommenen Konzentrationen sowie Ventilationsraten von 5 und 10 L/min/BSA. Als Prädiktor wurde die Dosisleistung genommen. Die Daten beruhen auf einer linearen Standardregression der Daten aus Gruppe 0 (Kern) (Tab. 25).

Flug	5 L/min/BSA					10 L/min/BSA			
	Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h		Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h
NBO-JNB	1.1					1.1			
JNB-NBO	1.2	1.0	1.1	1.0		1.4	1.1	1.2	1.1
NBO-FRA	2.9	1.6	2.5	2.2		4.9	2.3	4.1	3.5
FRA-ORD	1.5	1.1	1.3	1.2		2.0	1.3	1.7	1.4
ORD-FRA	2.5	1.5	2.1	1.6		3.9	2.0	3.1	2.3
FRA-KJA	2.8	1.6	2.3	2.0		4.7	2.2	3.6	2.9
KJA-KIX	3.1	1.8	2.5	1.9		5.3	2.6	4.0	2.9
KIX-KJA	2.5	1.7	2.4	2.2		4.0	2.3	3.8	3.4
KJA-FRA	2.5	1.5	2.2	1.7		4.0	2.1	3.4	2.5
FRA-KJA	3.1		2.9			5.3		4.8	
KJA-PVG	2.3	1.2	1.5	1.2		3.7	1.5	2.0	1.5
PVG-KJA	2.2	1.2	1.5	1.2		3.5	1.4	2.0	1.5
ORD-FRA	3.0	1.6	2.7	2.0		5.0	2.1	4.4	3.1
KJA-PVG	2.1	1.4	1.9	1.6		3.3	1.8	2.9	2.2
PVG-KJA	1.6	1.2	1.3	1.3		2.2	1.4	1.7	1.5
KJA-FRA	2.7	1.5	2.4	1.9		4.4	2.1	3.7	2.8
DME-FRA	2.0	1.3	1.7			3.0	1.7	2.4	
FRA-DME	2.9	1.1	1.1			4.9	1.2	1.2	
FRA-TLL	2.5	1.6	2.0			4.0	2.3	3.1	
LED-FRA	3.6	2.1	3.2			6.3	3.3	5.4	
RIX-FRA	2.7	1.6	2.1			4.4	2.3	3.3	
TLL-FRA	2.6	1.7	2.3			4.3	2.4	3.5	
FRA-LED	3.7	2.4	3.1			6.5	3.8	5.3	
FRA-ARN	3.0	1.4	1.7			5.1	1.9	2.4	
EDI-FRA	1.7	1.1	1.1			2.4	1.2	1.2	
HAM-MUC	1.3	1.1	1.1			1.6	1.2	1.2	
FRA-EDI	2.0	1.1	1.1			3.1	1.2	1.2	
FRA-OSL	1.8	1.3	1.4			2.6	1.6	1.9	
FRA-OSL	2.1	1.4	1.6			3.2	1.9	2.3	
OSL-FRA	2.5	1.5	1.7			4.0	2.1	2.4	
OSL-FRA	1.9	1.3	1.5			2.7	1.7	2.1	
FRA-RIX	2.4	1.6	1.8			3.9	2.3	2.7	

Tab. 61 Mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FEV_1 bei den in Tabelle 59 angenommenen Konzentrationen sowie Ventilationsraten von 5 und 10 L/min/BSA. Als Prädiktor wurde die Dosisleistung genommen. Die Daten beruhen auf einer linearen Standardregression der Daten aus Gruppe 0 (Kern) sowie den Gruppen 1, 4a, 2 und 4b (Tab. 54).

Flug	5 L/min/BSA					10 L/min/BSA			
	Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h		Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h
NBO-JNB	4.9					5.0			
JNB-NBO	5.0	4.9	4.9	4.9		5.1	5.0	5.0	5.0
NBO-FRA	5.8	5.2	5.6	5.5		6.6	5.5	6.3	6.0
FRA-ORD	5.1	5.0	5.1	5.0		5.4	5.0	5.2	5.1
ORD-FRA	5.6	5.1	5.4	5.2		6.2	5.3	5.9	5.5
FRA-KJA	5.7	5.2	5.5	5.3		6.5	5.4	6.0	5.8
KJA-KIX	5.9	5.3	5.6	5.3		6.8	5.6	6.2	5.8
KIX-KJA	5.6	5.2	5.5	5.4		6.3	5.5	6.1	6.0
KJA-FRA	5.6	5.1	5.4	5.2		6.2	5.4	6.0	5.6
FRA-KJA	5.9		5.8			6.8		6.6	
KJA-PVG	5.5	5.0	5.1	5.0		6.1	5.1	5.4	5.1
PVG-KJA	5.4	5.0	5.1	5.0		6.0	5.1	5.3	5.1
ORD-FRA	5.8	5.2	5.7	5.4		6.7	5.4	6.4	5.8
KJA-PVG	5.4	5.1	5.3	5.2		5.9	5.3	5.7	5.4
PVG-KJA	5.2	5.0	5.1	5.0		5.4	5.1	5.2	5.1
KJA-FRA	5.7	5.2	5.5	5.3		6.4	5.4	6.1	5.7
DME-FRA	5.3	5.1	5.2			5.8	5.2	5.5	
FRA-DME	5.8	4.9	5.0			6.6	5.0	5.0	
FRA-TLL	5.6	5.2	5.4			6.3	5.5	5.8	
LED-FRA	6.1	5.4	5.9			7.3	5.9	6.8	
RIX-FRA	5.7	5.2	5.4			6.4	5.5	5.9	
TLL-FRA	5.6	5.2	5.5			6.4	5.5	6.0	
FRA-LED	6.1	5.5	5.8			7.3	6.1	6.8	
FRA-ARN	5.8	5.1	5.2			6.7	5.3	5.5	
EDI-FRA	5.2	4.9	4.9			5.5	5.0	5.0	
HAM-MUC	5.0	4.9	4.9			5.2	5.0	5.0	
FRA-EDI	5.4	4.9	5.0			5.8	5.0	5.0	
FRA-OSL	5.2	5.0	5.1			5.6	5.2	5.3	
FRA-OSL	5.4	5.1	5.2			5.9	5.3	5.5	
OSL-FRA	5.6	5.1	5.2			6.2	5.4	5.5	
OSL-FRA	5.3	5.1	5.1			5.7	5.2	5.4	
FRA-RIX	5.5	5.2	5.3			6.2	5.5	5.7	

Tab. 62 Mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FVC bei den in Tabelle 59 angenommenen Konzentrationen sowie Ventilationsraten von 5 und 10 L/min/BSA. Als Prädiktor wurde die Dosisleistung genommen. Die Daten beruhen auf einer linearen Standardregression der Daten aus Gruppe 0 (Kern) (Tab. 26).

Flug	5 L/min/BSA					10 L/min/BSA			
	Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h		Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h
NBO-JNB	3.0					3.1			
JNB-NBO	3.1	3.0	3.0	3.0		3.2	3.0	3.1	3.0
NBO-FRA	3.9	3.3	3.7	3.6		4.8	3.6	4.5	4.2
FRA-ORD	3.2	3.0	3.2	3.1		3.5	3.1	3.3	3.2
ORD-FRA	3.7	3.2	3.5	3.3		4.4	3.4	4.0	3.6
FRA-KJA	3.9	3.3	3.6	3.4		4.7	3.5	4.2	3.9
KJA-KIX	4.0	3.4	3.7	3.4		5.0	3.7	4.4	3.9
KIX-KJA	3.7	3.3	3.6	3.5		4.4	3.6	4.3	4.1
KJA-FRA	3.7	3.2	3.5	3.3		4.4	3.5	4.1	3.7
FRA-KJA	4.0		3.9			5.0		4.8	
KJA-PVG	3.6	3.1	3.2	3.1		4.3	3.2	3.5	3.2
PVG-KJA	3.6	3.1	3.2	3.1		4.2	3.2	3.4	3.2
ORD-FRA	3.9	3.2	3.8	3.5		4.9	3.5	4.6	4.0
KJA-PVG	3.5	3.2	3.4	3.3		4.1	3.4	3.9	3.5
PVG-KJA	3.3	3.1	3.1	3.1		3.5	3.2	3.3	3.2
KJA-FRA	3.8	3.2	3.6	3.4		4.6	3.5	4.3	3.9
DME-FRA	3.4	3.1	3.3			3.9	3.3	3.6	
FRA-DME	3.9	3.0	3.0			4.8	3.1	3.1	
FRA-TLL	3.7	3.3	3.5			4.4	3.6	4.0	
LED-FRA	4.2	3.5	4.0			5.5	4.1	5.1	
RIX-FRA	3.8	3.3	3.5			4.6	3.6	4.1	
TLL-FRA	3.8	3.3	3.6			4.6	3.6	4.2	
FRA-LED	4.3	3.6	4.0			5.6	4.3	5.0	
FRA-ARN	3.9	3.2	3.3			4.9	3.4	3.7	
EDI-FRA	3.3	3.0	3.0			3.7	3.1	3.1	
HAM-MUC	3.1	3.0	3.0			3.3	3.1	3.1	
FRA-EDI	3.5	3.0	3.0			4.0	3.1	3.1	
FRA-OSL	3.3	3.1	3.2			3.7	3.3	3.4	
FRA-OSL	3.5	3.2	3.3			4.0	3.4	3.6	
OSL-FRA	3.7	3.2	3.3			4.4	3.5	3.7	
OSL-FRA	3.4	3.1	3.2			3.8	3.3	3.5	
FRA-RIX	3.7	3.3	3.4			4.4	3.6	3.8	

Tab. 63 Mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FVC bei den in Tabelle 59 angenommenen Konzentrationen sowie Ventilationsraten von 5 und 10 L/min/BSA. Als Prädiktor wurde die Dosisleistung genommen. Die Daten beruhen auf einer linearen Standardregression der Daten aus Gruppe 0 (Kern) sowie den Gruppen 1, 4a, 2 und 4b (Tab. 56).

Diesen Werten ist zu entnehmen, dass die zu erwartenden Reaktionen von FEV_1 in der Regel unter 5 % lagen. Dieser Wert gilt als Variationsbreite wiederholter Messungen der Lungenfunktion. Gleiches gilt für FVC; allerdings lagen hier die Werte geringfügig höher. Der Vergleich der Analyse von Gruppe 0 (Kern) sowie der Ergebnisse nach Hinzunahme weiterer ebenfalls immer noch hochwertiger, verwertbarer Studien zeigt klar, dass bei Vergrößerung des Datensatzes die erwarteten Effekte deutlich abnehmen. Eine Analyse der unter Exposition gegenüber gefilterter Luft erhobenen Daten, die allerdings nur bei Gruppe 0 erfolgte, ergab eine mittlere Änderung (SD) von 0,4 (1,9) % für FEV_1 sowie von 1,2 (1,0) % von FVC.

Im nächsten Schritt wurden die mittels Meta-Regression erhaltenen Parameterschätzwerte verwendet. Wiederum fand die Dosisleistung als Prädiktor Verwendung. Die Ergebnisse entsprechend den Tabellen 60-61 sind in den Tabellen 64-65 illustriert. Für FVC ergaben sich analoge Ergebnisse, die nicht wesentlich von denen der Standardregression abwichen (Daten nicht gezeigt).

Flug	5 L/min/BSA					10 L/min/BSA			
	Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h		Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h
NBO-JNB	1.9					2.0			
JNB-NBO	2.0	1.9	1.9	1.9		2.2	1.9	2.0	1.9
NBO-FRA	3.5	2.4	3.2	2.9		5.3	3.0	4.6	4.1
FRA-ORD	2.3	1.9	2.1	2.0		2.7	2.1	2.5	2.2
ORD-FRA	3.1	2.2	2.8	2.4		4.4	2.7	3.7	2.9
FRA-KJA	3.4	2.3	2.9	2.7		5.1	2.8	4.1	3.5
KJA-KIX	3.7	2.5	3.1	2.7		5.6	3.2	4.5	3.5
KIX-KJA	3.1	2.4	3.0	2.9		4.5	3.0	4.3	3.9
KJA-FRA	3.1	2.3	2.9	2.5		4.5	2.8	3.9	3.2
FRA-KJA	3.7		3.5			5.6		5.2	
KJA-PVG	3.0	2.0	2.3	2.0		4.2	2.2	2.7	2.3
PVG-KJA	2.9	2.0	2.2	2.0		4.0	2.2	2.7	2.3
ORD-FRA	3.6	2.3	3.3	2.8		5.3	2.8	4.8	3.7
KJA-PVG	2.8	2.2	2.6	2.3		3.8	2.6	3.5	2.9
PVG-KJA	2.3	2.0	2.1	2.1		2.9	2.2	2.4	2.3
KJA-FRA	3.3	2.3	3.0	2.6		4.8	2.8	4.2	3.4
DME-FRA	2.7	2.1	2.4			3.6	2.5	3.0	
FRA-DME	3.5	1.9	1.9			5.2	2.0	2.0	
FRA-TLL	3.2	2.4	2.8			4.5	3.0	3.7	
LED-FRA	4.1	2.8	3.7			6.5	3.8	5.7	
RIX-FRA	3.3	2.4	2.8			4.8	3.0	3.8	
TLL-FRA	3.3	2.4	2.9			4.7	3.0	4.1	
FRA-LED	4.2	3.0	3.7			6.6	4.3	5.6	
FRA-ARN	3.6	2.2	2.5			5.4	2.6	3.1	
EDI-FRA	2.5	1.9	1.9			3.1	2.0	2.0	
HAM-MUC	2.1	1.9	1.9			2.4	2.0	2.0	
FRA-EDI	2.7	1.9	1.9			3.6	2.0	2.0	
FRA-OSL	2.5	2.1	2.2			3.2	2.4	2.6	
FRA-OSL	2.8	2.2	2.4			3.8	2.6	3.0	
OSL-FRA	3.1	2.3	2.5			4.5	2.8	3.1	
OSL-FRA	2.6	2.1	2.3			3.4	2.4	2.8	
FRA-RIX	3.1	2.4	2.6			4.4	3.0	3.3	

Tab. 64 Mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FEV₁ bei den in Tabelle 59 angenommenen Konzentrationen sowie Ventilationsraten von 5 und 10 L/min/BSA. Als Prädiktor wurde die Dosisleistung genommen. Die Daten beruhen auf einer linearen Meta-Regression der Daten aus Gruppe 0 (Kern) (Tab. 57).

Flug	5 L/min/BSA					10 L/min/BSA			
	Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h		Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h
NBO-JNB	7.1					7.2			
JNB-NBO	7.2	7.1	7.2	7.1		7.3	7.2	7.2	7.2
NBO-FRA	8.1	7.4	7.9	7.8		9.2	7.8	8.8	8.5
FRA-ORD	7.4	7.2	7.3	7.2		7.6	7.3	7.5	7.3
ORD-FRA	7.9	7.4	7.7	7.4		8.7	7.6	8.3	7.8
FRA-KJA	8.1	7.4	7.8	7.6		9.1	7.7	8.5	8.1
KJA-KIX	8.3	7.5	7.9	7.6		9.4	8.0	8.7	8.1
KIX-KJA	7.9	7.5	7.8	7.7		8.7	7.8	8.6	8.4
KJA-FRA	7.9	7.4	7.7	7.5		8.7	7.7	8.4	7.9
FRA-KJA	8.2		8.1			9.4		9.2	
KJA-PVG	7.8	7.2	7.4	7.2		8.6	7.4	7.6	7.4
PVG-KJA	7.8	7.2	7.4	7.2		8.4	7.3	7.6	7.4
ORD-FRA	8.2	7.4	8.0	7.7		9.2	7.7	8.9	8.2
KJA-PVG	7.7	7.3	7.6	7.4		8.3	7.6	8.1	7.7
PVG-KJA	7.4	7.2	7.3	7.2		7.7	7.3	7.5	7.4
KJA-FRA	8.0	7.4	7.8	7.6		8.9	7.7	8.6	8.1
DME-FRA	7.6	7.3	7.5			8.2	7.5	7.8	
FRA-DME	8.1	7.2	7.2			9.2	7.2	7.2	
FRA-TLL	7.9	7.5	7.7			8.7	7.8	8.2	
LED-FRA	8.5	7.7	8.3			9.9	8.3	9.4	
RIX-FRA	8.0	7.5	7.7			8.9	7.8	8.3	
TLL-FRA	8.0	7.5	7.8			8.9	7.8	8.5	
FRA-LED	8.6	7.8	8.2			10.0	8.6	9.4	
FRA-ARN	8.2	7.3	7.5			9.3	7.6	7.9	
EDI-FRA	7.5	7.2	7.2			7.9	7.2	7.2	
HAM-MUC	7.3	7.1	7.1			7.4	7.2	7.2	
FRA-EDI	7.7	7.2	7.2			8.2	7.2	7.2	
FRA-OSL	7.5	7.3	7.3			7.9	7.4	7.6	
FRA-OSL	7.7	7.3	7.4			8.3	7.6	7.8	
OSL-FRA	7.9	7.4	7.5			8.7	7.7	7.9	
OSL-FRA	7.6	7.3	7.4			8.0	7.5	7.7	
FRA-RIX	7.9	7.4	7.6			8.7	7.8	8.0	

Tab. 65 Mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FEV_1 bei den in Tabelle 59 angenommenen Konzentrationen sowie Ventilationsraten von 5 und 10 L/min/BSA. Als Prädiktor wurde die Dosisleistung genommen. Die Daten beruhen auf einer linearen Meta-Regression der Daten aus Gruppe 0 (Kern) sowie den Gruppen 1, 4a, 2 und 4b (Tab. 58).

In jedem Fall ist zu erkennen, dass die Ergebnisse der verschiedenen Regressionsanalysen einander sehr ähnlich waren, gleich welcher Ansatz gewählt wurde, sofern man sich auf die Daten der hochqualitativen Gruppe 0 beschränkte. Wurden die Gruppen 1, 2, 4a und 4 b hinzugenommen, deren Hinzuziehung zur Berechnung sich noch vertreten ließe, so ergaben sich grundsätzlich höhere Werte, wie durch den Vergleich der Tabellen 59 und 63 zu erkennen ist. Abb. 32 verdeutlicht das Problem. Die Lungenfunktions-Reaktionen liefern nur eine flache Regression mit einem relativ hohen Achsenabschnitt, und damit keine gute Dosis-Wirkungs-Kurve. Entsprechend dominiert der von der Dosisleistung ganz unabhängige Achsenabschnitt das Ergebnis. Diese Beobachtungen illustrieren, dass die Auswahl der Studien der Gruppe 0 (Kern) methodologisch und qualitativ gerechtfertigt war, auch wenn die damit einhergehende Reduktion des Datensatzes die statistische Aussagekraft schwächt.

Da die vorstehenden Tabellen nahelegen, dass ein Achsenabschnitt ungleich Null einen störenden Effekt auf die Vorhersage haben kann, wurden ebenfalls Modelle gemäß Standardregression mit Achsenabschnitt gleich Null verwendet. Die Ergebnisse für FEV₁ und FVC sind in den Tabellen 66 und 67 gezeigt. Sie fallen wie erwartet niedriger aus als die mit freiem Achsenabschnitt.

Flug	5 L/min/BSA				10 L/min/BSA			
	Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h	Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h
NBO-JNB	0.1				0.2			
JNB-NBO	0.2	0.1	0.1	0.1	0.4	0.2	0.2	0.2
NBO-FRA	1.9	0.7	1.6	1.3	3.9	1.3	3.1	2.5
FRA-ORD	0.5	0.2	0.4	0.2	1.0	0.3	0.8	0.5
ORD-FRA	1.5	0.5	1.1	0.6	2.9	1.0	2.2	1.3
FRA-KJA	1.8	0.6	1.3	1.0	3.7	1.2	2.6	2.0
KJA-KIX	2.1	0.8	1.5	1.0	4.3	1.6	3.0	1.9
KIX-KJA	1.5	0.7	1.4	1.2	3.0	1.4	2.8	2.4
KJA-FRA	1.5	0.6	1.2	0.8	3.0	1.1	2.4	1.5
FRA-KJA	2.1		1.9		4.3		3.8	
KJA-PVG	1.4	0.2	0.5	0.3	2.7	0.5	1.0	0.5
PVG-KJA	1.2	0.2	0.5	0.3	2.5	0.4	1.0	0.5
ORD-FRA	2.0	0.6	1.7	1.1	3.9	1.2	3.4	2.1
KJA-PVG	1.1	0.4	0.9	0.6	2.3	0.9	1.9	1.2
PVG-KJA	0.6	0.2	0.4	0.3	1.2	0.4	0.7	0.6
KJA-FRA	1.7	0.6	1.4	0.9	3.4	1.1	2.7	1.9
DME-FRA	1.0	0.4	0.7		2.0	0.8	1.4	
FRA-DME	1.9	0.1	0.1		3.9	0.2	0.3	
FRA-TLL	1.5	0.7	1.1		3.0	1.3	2.1	
LED-FRA	2.6	1.1	2.2		5.3	2.3	4.4	
RIX-FRA	1.7	0.7	1.1		3.4	1.3	2.3	
TLL-FRA	1.7	0.7	1.3		3.3	1.4	2.6	
FRA-LED	2.7	1.4	2.1		5.4	2.8	4.3	
FRA-ARN	2.0	0.4	0.7		4.1	0.9	1.5	
EDI-FRA	0.7	0.1	0.1		1.5	0.2	0.2	
HAM-MUC	0.3	0.1	0.1		0.6	0.2	0.2	
FRA-EDI	1.0	0.1	0.1		2.1	0.2	0.2	
FRA-OSL	0.8	0.3	0.5		1.6	0.6	0.9	
FRA-OSL	1.1	0.4	0.7		2.2	0.9	1.3	
OSL-FRA	1.5	0.6	0.7		3.0	1.1	1.5	
OSL-FRA	0.9	0.4	0.5		1.8	0.7	1.1	
FRA-RIX	1.4	0.7	0.9		2.9	1.3	1.7	

Tab. 66 Mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FEV_1 bei den in Tabelle 59 angenommenen Konzentrationen sowie Ventilationsraten von 5 und 10 L/min/BSA. Als Prädiktor wurde die Dosisleistung genommen. Die Daten beruhen auf einer linearen Standardregression der Daten aus Gruppe 0 (Kern) bei einem fixierten Achsenabschnitt von Null (Tab. 27).

Flug	5 L/min/BSA					10 L/min/BSA			
	Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h		Maximum	Mittel	Max 1h	Max 3h
NBO-JNB	0.1					0.1			
JNB-NBO	0.1	0.1	0.1	0.1		0.3	0.1	0.2	0.1
NBO-FRA	1.4	0.5	1.1	0.9		2.8	0.9	2.2	1.8
FRA-ORD	0.4	0.1	0.3	0.2		0.7	0.2	0.5	0.3
ORD-FRA	1.0	0.3	0.8	0.5		2.1	0.7	1.5	0.9
FRA-KJA	1.3	0.4	0.9	0.7		2.6	0.8	1.8	1.4
KJA-KIX	1.5	0.6	1.1	0.7		3.0	1.1	2.1	1.4
KIX-KJA	1.1	0.5	1.0	0.8		2.1	1.0	2.0	1.7
KJA-FRA	1.1	0.4	0.8	0.5		2.1	0.8	1.7	1.1
FRA-KJA	1.5		1.4			3.0		2.7	
KJA-PVG	1.0	0.2	0.4	0.2		1.9	0.4	0.7	0.4
PVG-KJA	0.9	0.1	0.3	0.2		1.7	0.3	0.7	0.4
ORD-FRA	1.4	0.4	1.2	0.8		2.8	0.8	2.4	1.5
KJA-PVG	0.8	0.3	0.7	0.4		1.6	0.6	1.3	0.8
PVG-KJA	0.4	0.1	0.3	0.2		0.8	0.3	0.5	0.4
KJA-FRA	1.2	0.4	1.0	0.7		2.4	0.8	1.9	1.3
DME-FRA	0.7	0.3	0.5			1.4	0.5	1.0	
FRA-DME	1.4	0.1	0.1			2.7	0.1	0.2	
FRA-TLL	1.1	0.5	0.8			2.1	0.9	1.5	
LED-FRA	1.9	0.8	1.5			3.7	1.6	3.1	
RIX-FRA	1.2	0.5	0.8			2.4	0.9	1.6	
TLL-FRA	1.2	0.5	0.9			2.3	1.0	1.8	
FRA-LED	1.9	1.0	1.5			3.9	2.0	3.0	
FRA-ARN	1.4	0.3	0.5			2.9	0.6	1.0	
EDI-FRA	0.5	0.1	0.1			1.0	0.1	0.2	
HAM-MUC	0.2	0.1	0.1			0.5	0.1	0.1	
FRA-EDI	0.7	0.1	0.1			1.5	0.1	0.2	
FRA-OSL	0.6	0.2	0.3			1.1	0.5	0.7	
FRA-OSL	0.8	0.3	0.5			1.6	0.6	0.9	
OSL-FRA	1.1	0.4	0.5			2.1	0.8	1.0	
OSL-FRA	0.6	0.3	0.4			1.2	0.5	0.8	
FRA-RIX	1.0	0.5	0.6			2.0	0.9	1.2	

Tab. 67 Mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FVC bei den in Tabelle 59 angenommenen Konzentrationen sowie Ventilationsraten von 5 und 10 L/min/BSA. Als Prädiktor wurde die Dosisleistung genommen. Die Daten beruhen auf einer linearen Standardregression der Daten aus Gruppe 0 (Kern) bei einem fixierten Achsenabschnitt von Null (Tab. 28).

3.8 Qualitative Beschreibung von Symptomen nach Ozoninhalation

Innerhalb der Studien erfolgte eine Erfassung von Symptomen anhand der Verwendung verschiedener Fragebögen. Das Neuauftreten bzw. eine Verschlimmerung vorbestehender Symptome nach Ozon- und nach Luftinhalation wurde hierbei erfragt. Da Ozon eine Inhalationsnoxe darstellt, waren für die meisten Autoren hierbei Symptome der oberen Atemwege wie Halsbrennen, Halskratzen, vermehrte Schleimbildung, Heiserkeit, Obstruktion der Nase sowie Symptome der unteren Atemwege wie neu aufgetretener oder verstärkter Husten, Brustenge, retrosternales Druckgefühl, Schmerzen bei tiefer Einatmung und Kurzatmigkeit von Interesse.

Oft wurden auch nicht-respiratorische Beschwerden wie Ermüdung, Schmerzen der Beine, Augenbrennen, Kopfschmerzen, Schwindel oder Übelkeit miterfasst. Befindlichkeitsstörungen, Unbehagen oder nicht-schmerzhafte Beschwerden wurden oft über den angloamerikanischen Begriff „discomfort“ ausgedrückt.

Zum Beispiel wurde von den Probanden über „breathing discomfort“ oder „retrosternal discomfort“ geklagt. Da dem Deutschen eine exakte und gut treffende Übersetzung des Begriffes laut Autorenmeinung fehlt, wird der Begriff „Diskomfort“ wo notwendig beibehalten oder durch ähnliche Begriffe wie „Unbehagen“ oder „Unwohlsein“ umschrieben.

Tabelle 68 gibt einen Überblick über die häufigsten evaluierten Symptome:

Symptome der Oberen Atemwege	Halsbrennen, Halskratzen, Heiserkeit, vermehrte Schleimbildung, Nasenjucken, Obstruktion der Nase, Trockenheit der Schleimhäute der OAW
Symptome der Unteren Atemwege	Husten, Kurzatmigkeit, Brustenge, retrosternaler Druck, Schmerzen bei tiefer Einatmung, Diskomfort beim Atmen
Nicht-respiratorische Symptome	Augenbrennen, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit

Tab. 68 Überblick über die in einem Teil der Studien angegebenen Symptome. Nicht alle Studien der Haupttabelle enthielten Angaben zu Symptomen. Da Ozon ein Inhalationgas darstellt, wurden überwiegend Symptome der Atemwege erfragt.

Von Teilnehmern genannte Symptome wurden in den Fragebögen anhand verschiedener Skalierungssystemen bewertet. Zum einen wurde das absolute Auftreten einzelner Symptome bewertet, zum anderen wurde die Symptomschwere mittels verschiedener Punktwerte beurteilt. Zur Bewertung der Symptomschwere wurde meist eine Skalierung von 0-4 bzw. 0-5 Punkten (0=keine Beschwerden, 4 bzw. 5=starke Beschwerden) oder von 0-40 Punkten (0=keine Symptome, 40=unerträgliche Symptome) verwendet (48, 58).

Zur vereinfachten Darstellung der Intensität von Symptomen wurden oft auch Symptomenscores wie die gesamte Schwere der Symptome, die sog. TSS (Total Symptom Severity) oder OSS (Overall Symptom Severity) gebildet und diese anhand einer vorher gewählten Skala graduiert (59-61).

Insgesamt fanden sich 90 Studien mit verwertbaren Symptomenangaben der Teilnehmer. In diesen Studien wurden Ozon-Konzentrationen zwischen minimal 0,27 ppm und maximal 0,75 ppm appliziert (Abb. 36).

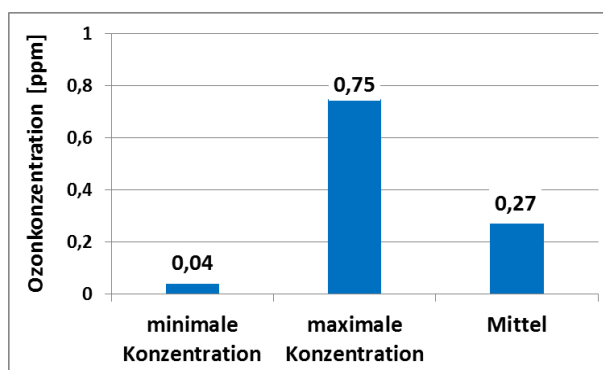


Abb.: 36 Ozon-Konzentrationen in Studien mit Angaben zu Symptomen. Im Durchschnitt wurden Konzentrationen unter 0,30 ppm appliziert.

Dabei wurden in den meisten Studien Ozonkonzentrationen bis zu 0,40 ppm appliziert. Höhere Dosen bis zu 0,50 ppm wurden nur in 15 Studien, in welchen auch Symptome evaluiert worden waren, angewendet. Abbildung 37 zeigt die Anzahl der Studien pro Konzentrationsbereich.

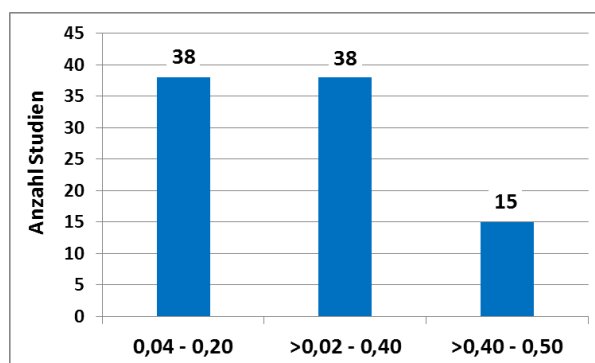


Abb.: 37 Verteilung der einzelnen Expositionen pro Konzentrationsbereich. In nur wenigen Studien mit Angaben zu Symptomen wurden Konzentrationen über 0,40 ppm appliziert. Eine Peakkonzentration von 0,50 ppm wurde nicht überschritten. Der überwiegende Teil der Studien enthielt Konzentrationsangaben zwischen 0,04 und 0,40 ppm O₃.

Die zeitliche Dauer der Inhalationen variierte zwischen minimal 30 Minuten und maximal acht Stunden. Es ergab sich eine sehr kurze Einzelexposition unter einer Stunde Dauer. Der größte Anteil an Expositionen, in denen Symptome verwertbar gemessen worden waren, fand zwischen ≥ 1 -3 Stunden statt. Nur sieben Studien enthielten Versuche, die sechs Stunden oder länger dauerten.

In 78 der insgesamt 90 Studien waren Gesunde gegenüber Ozon exponiert und nach dem Auftreten von Symptomen befragt worden. 11 Studien erhoben verwertbare Symptombefunde an Asthmatikern und 1 Studie verwertbare Symptome bei Probanden mit COPD.

Insgesamt wurden 1484 gesunde Teilnehmer mit Hilfe eines Fragebogens befragt. In 21 Studien gaben die Probanden ein Neuauftreten bzw. eine Verschlimmerung der oberen Atemwegssymptome an. Wesentlich häufiger, in 56 Studien, wurden Symptome der unteren Atemwege wie Husten, Druckgefühl über der Brust oder Schmerzen bei tiefer Einatmung beschrieben. Auch nicht-respiratorische Beschwerden wurden in 13 Studien von den Teilnehmern genannt. Oft erfolgten überlappende Angaben zu oberen und unteren Atemwegssymptomen und zu nicht-respiratorischen Beschwerden, so dass die Summe der Studien pro Symptomenangabe mehr Studien ergibt als die Gesamtanzahl der Studien. Eine genauere Abschätzung der Anzahl von Teilnehmern pro Studie, die Symptome verspürten, ist nicht möglich, da in vielen Studien nur das absolute Auftreten von Symptomen angegeben wurde und keine verwertbare quantitative Angabe über die Anzahl der Probanden mit Symptomen erfolgte. Tabelle 69 auf der nachfolgenden Seite zeigt die Anzahl der Teilnehmer sowie die durchgeführten Studien zur Erfassung von Symptomen.

Symptome	A	B
	Anzahl Studien mit Angaben von Symptomen pro Anzahl Studien mit Evaluation von Symptomen	Anzahl Teilnehmer in Studien mit Angaben von Symptomen pro Anzahl Teilnehmer in Studien mit Evaluation von Symptomen
Obere Atemwege	21/78 (26,92%)	463/1484 (31,20%)
Untere Atemwege	56/78 (71,79%)	1161/1484 (78,23%)
Nicht-respiratorisch	13/78 (16,67%)	126/1484 (8,89%)

Tab. 69 Übersicht über das Auftreten von Symptomen. Spalte A zeigt die Anzahl der Studien mit Symptomauftreten pro Anzahl der Studien, die Symptome evaluierten. Spalte B gibt die Anzahl an Teilnehmern mit Angaben von Symptomen pro Anzahl der Teilnehmer mit Evaluation von Symptomen an. In Klammern ist die jeweilige prozentuale Angabe vermerkt.

3.9 Qualitative Beschreibung zellulärer und biochemischer Veränderungen

Anhand der Gesamtliteraturtabelle wurden diejenigen Studien identifiziert, die Angaben zu zellulären Veränderungen in Blut, Sputum oder Lavageflüssigkeit enthielten. Auch einige Studien mit Gewebeproben, die im Rahmen einer Bronchoskopie gewonnen worden waren, wurden analysiert.

Es fanden sich 71 Studien mit Angaben zu zellulären oder biochemischen Veränderungen in verschiedenen Körperflüssigkeiten. 52 Einzelstudien führten Untersuchungen bei Gesunden und 19 Studien bei Asthmatikern durch. Die Gesamtanzahl der gesunden Probanden, bei denen zelluläre Veränderungen untersucht worden waren betrug 846. Das durchschnittliche Alter aller Studienteilnehmer betrug 26,85 Jahre (Abb. 38).

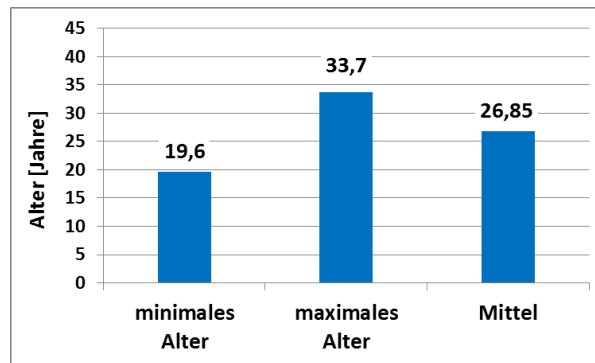


Abb.: 38 Altersverteilung der Probanden in Studien mit Erfassung von zellulären Veränderungen in Körpersekreten.

Die inhalierten Ozonkonzentrationen, bei denen auch zelluläre und biochemische Veränderungen miterfasst wurden, betrugen im Durchschnitt 0,27 ppm und maximal 0,40 ppm O₃ (Abb. 39). Die Dauer variierte zwischen einer Stunde und maximal sechseinhalb Stunden (Abb. 40).

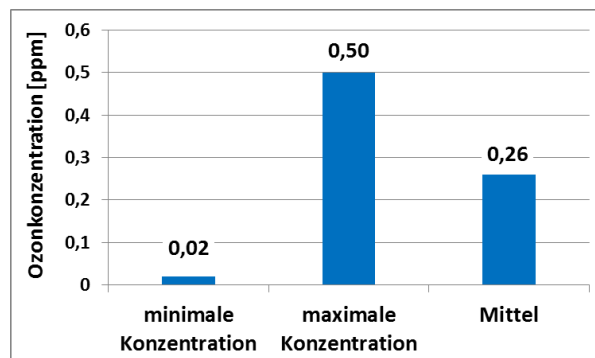


Abb.: 39 Konzentrationsbereiche in Studien mit Angaben zu zellulären und biochemischen Veränderungen in verschiedenen Körpersekreten.

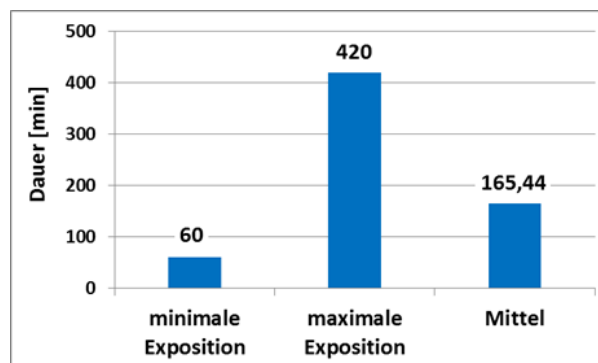


Abb.: 40 Expositionsdauer in Minuten in Studien mit Angaben zu zellulären und biochemischen Veränderungen in verschiedenen Körpersekreten.

Bei den von uns gesichteten Studien mit Angaben zu zellulären und biochemischen Veränderungen war aufgrund der sehr heterogenen Datenlage und des Umfangs der Daten eine quantitative Analyse im Rahmen dieser Arbeit nicht durchführbar. Die Darstellung bleibt auch hier auf eine qualitative Beschreibung der am häufigsten gesehenen Veränderungen beschränkt. Die am häufigsten angegebenen Veränderungen in den einzelnen Körpersekreten bezogen sich auf die Zahl der neutrophilen Granulozyten, welche im Rahmen einer ozoninduzierten Entzündungsreaktion in die Atemwege einwandern. In 30 von 71 Studien konnten Angaben zur Veränderung der Neutrophilenanzahl vor und nach Ozoninhalation bei Gesunden angegeben werden. In den verbleibenden Studien wurden u.a. die Auswirkungen von Genvarianten auf die Neutrophileneinwanderung, die Veränderung der Anzahl anderer Blutzellen wie Lymphozyten und Makrophagen sowie von Mediatoren wie Interleukinen und Prostaglandinen, untersucht.

4 Diskussion

Im ersten Teil werden die Ergebnisse des systematischen Reviews einschließlich der quantitativen Analyse und der Meta-Regressionsanalyse und die qualitativen Ergebnisse diskutiert, im zweiten Teil wird die Anwendung der gewonnenen Erkenntnisse auf die Ozonexposition von Flugpersonal erörtert.

TEIL I

4.1 Systematischer Review

Um ausschließlich Effekte einer Ozonexposition darzulegen, wurde die Suche auf experimentelle Studien an Menschen begrenzt. Epidemiologische Studien evaluieren neben einer Ozonexposition zwangsläufig eine komplexe Exposition gegenüber einer Vielzahl von Umweltstoffen wie VOCs, nitrosen Gasen, Feinstaub sowie Allergenen und können weitere Einflussfaktoren wie Expositionsdauer und physikalische Bedingungen durch das Wetter nur bedingt und nicht verlässlich berücksichtigen.

Die in den experimentellen Studien genau definierte Expositionshöhe und –dauer erlaubt in Kenntnis der Ventilation der Probanden die Berechnung der kumulierten Ozondosis, die dann in Bezug zu den messbaren Veränderungen in einem Vorher/Nachher-Vergleich gesetzt werden können. Darüber hinaus ist ein Abgleich mit Kontrollprobanden, die gefilterte Reinluft atmen, möglich.

Während Ozon als chemische Verbindung bereits 1839 entdeckt wurde und wenige Jahre später auch die atmosphärische Existenz der Verbindung nachgewiesen werden konnte (45), begannen in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts auch systematische Untersuchungen zu Ozoneffekten in vitro und in vivo. Die durch die zunehmende Industrialisierung verursachte erhöhte Luftverschmutzung führte zu mehr Aufklärungsbedarf bzgl. möglicher gesundheitsadverser Effekte.

Ziele des vorliegenden systematischen Reviews sind erstens die Identifikation von experimentellen Expositionsstudien an Menschen zu akuten Effekten einer Ozonexposition, zweitens die Identifikation von Studien, die Veränderungen bezüglich der Lungenfunktionsparameter FEV₁ und FVC evaluiert haben, mittels derer eine quantitative

Analyse und Bewertung der Effekte in einem Dosiswirkungsmodell möglich wird, drittens die Identifikation von Studien, anhand derer eine qualitative Beschreibung von weiteren gesundheitsrelevanten akuten und chronischen Ozon-Effekten möglich ist.

Für die Darstellung des wissenschaftlichen Kenntnisstands zu Langzeiteffekten und Karzinogenität von Ozon wurden gesonderte Recherchen bezüglich tierexperimenteller Studien durchgeführt.

Die umfangreiche Literatur machte bei der Recherche eine detaillierte Auswahl an Suchwortkombinationen notwendig, um einerseits alle relevanten Studien herauszufiltern, andererseits aber möglichst wenige Studien zu extrahieren, die den Einschlusskriterien nicht entsprechen.

Die Recherche erfolgte in Anlehnung an die Empfehlungen der Cochrane Collaboration für systematische Reviews (62), um beeinflussbare Verzerrungen wie „retrieval bias“ „search bias“ und „extracting bias“ zu minimieren (63). Durch die Beschränkung der Suche auf englisch- und deutschsprachige Studien kann ein „language bias“ nicht ausgeschlossen werden(64). Aus den identifizierten Studien erfolgte die Datenextraktion in ein standardisiertes Formular.

Da in den kontrollierten Expositionsstudien überwiegend junge Probanden unter 35 Jahren und dabei zumeist Männer untersucht worden waren, war eine repräsentative Abbildung aller Altersgruppen und beider Geschlechter nicht möglich.

4.1.1 Quantitative Auswertung

Ein Ziel des Reviews war die Erfassung einer Teilmenge von Studien, die Basis für die Berechnung eines Dosis-Wirkungsmodells bezüglich der Lungenfunktionsparameter FEV₁ und FVC dienen sollte. Daher wurden die Studien anhand der diesbezüglichen Vollständigkeit der Daten verschiedenen Gruppen zugeordnet.

Die Kerngruppe beinhaltet alle Studien an Gesunden mit Einzelexpositionen, konstantem Expositionsprofil sowie vollständigen Datensätzen zu folgenden Parametern: Lungenfunktionswerte vor und nach Exposition, prozentuale Änderungen von FEV₁ und FVC mit ihren jeweiligen Standardabweichungen, Expositionsdauer und –konzentration sowie zur Gesamtventilation pro Quadratmeter Körperoberfläche. Die weiteren

Gruppierungen erfolgten in Abhängigkeit von Art und der Relevanz der jeweils fehlenden Daten.

Bei Studien mit repetitiven Ozongaben und einem zwischen den Expositionen liegenden zeitlichen Abstand von weniger als einer Woche wurden nur die Daten der allerersten Exposition den Gruppen mit Einzelexpositionen zugeordnet. Der Abstand von ≥ 1 Woche wurde gewählt, da in verschiedenen Studien ein Rückgang der durch Ozon verursachten, initial eingeschränkten Lungenfunktionsantwort binnen einer Woche gesehen wurde und nach dieser Zeit von einer wieder „normalisierten“ Lungenfunktion ausgegangen wurde. Beispielsweise führten Kulle et al. 1982 eine tägliche, dreistündige Ozonexposition an Gesunden über fünf Tage durch und beobachteten nach Beendigung der Ozongabe einen Abfall der Parameter FEV₁ und FCV innerhalb der ersten beiden Tage. Nach zwei Tagen erfolgte eine Rückkehr der Lungenfunktionswerte auf ihr Ausgangsniveau (47). Weitere Versuche von anderen Wissenschaftlern konnten die Beobachtung einer anfänglichen Adaption und nachfolgenden Erholung der Lungenfunktion innerhalb von weniger als sieben Tage bestätigen (26, 30, 65). Eine verlängerte Dauer der adaptierten Lungenfunktionsantwort fand sich nur bei Horvarth et al 1981. Hier wurde eine Dauer zwischen 7-20 Tagen beobachtet (66). Fanden also repetitive Ozongaben mit einem Abstand von ≥ 1 Woche zeitlichem Abstand statt, so wurden alle Ozongaben in die Berechnung als Einzelexpositionen aufgenommen. Die Effekte von repetitiven Expositionen allgemein auf die Lungenfunktion und Symptomausprägung wurden gesondert diskutiert.

4.1.1.1 Diskussion und Bewertung der quantitativen Analyse

Die Analyse der Daten ergab klare Beziehungen zwischen Lungenfunktionsreaktionen und verschiedenen Prädiktoren. Diese Beziehungen wechselten allerdings je nachdem, welche der Gruppen verschiedener Datenqualität einbezogen wurde. Die Unterschiede schienen nicht alleine das Ergebnis unterschiedlicher Gruppengrößen, sondern deuteten auch auf das Bestehen systematischer Unterschiede. Allerdings waren die Streuungen über die Studien so groß, dass eine systematische Analyse dieser Unterschiede nicht möglich war. Das trotz kleiner Fallzahl konsistente Ergebnis für die Studien in Gruppe 0 (Kern) bestätigt jedoch im Nachhinein die hohe Qualität dieser Studien.

Der stärkste und am besten reproduzierbare Prädiktor war die Konzentration von Ozon. Schwächer war der Zusammenhang mit der Ventilationsrate. Konzentration und

Ventilationsrate sind insofern für die Ozonreaktion wichtig, als mit steigenden Werten dieser Einflussgrößen die Lungenfunktionsreaktion bekanntermaßen zunimmt. Anders verhält es sich mit der Dauer. Es gibt Hinweise darauf, dass mit zunehmender Dauer die Reaktion wieder abnehmen kann. Dies ist konsistent mit dem verschiedentlich experimentell beschriebenen Phänomen der sogenannten Toleranzentwicklung gegenüber Ozon. Die Heterogenität der Daten ließ es jedoch aussichtslos erscheinen, die Dauer als zusätzliche nichtlineare Einflussgröße zu implementieren. Ein weiteres Problem stellte dar, dass Gesamtdauer und Dauer einer erhöhten Ventilationsrate während Belastung nicht immer in gleichem Verhältnis zueinander standen. Da die Ventilation in jedem Fall eine wichtige Kenngröße der Reaktion darstellt, wurde zugunsten der Belastungsdauer anstatt der Gesamtdauer, welche auch Ruheatmung umfasste, entschieden.

Multivariate Analysen waren in dem kleinen Datensatz der Gruppe 0 nur sehr begrenzt möglich und sinnvoll. Die Belastungsdauer ergab sich hierbei nicht als statistisch signifikante Größe, und bei Vergrößerung der Studienzahl war das Ergebnis nicht konsistent. Es verblieben Konzentration und Ventilationsrate. Um zu einem zusammenfassenden Prädiktor zu gelangen, der auch bei einem kleinen Satz von Studien sinnvoll anzuwenden ist, wurde die Dosisleistung definiert. Darunter ist das Produkt der Konzentration von Ozon mit der auf die Körperoberfläche normierten Minutenventilationsrate zu verstehen. Dies ist die Dosis an Ozon pro Zeiteinheit, aus der sich die Gesamtdosis mittels Multiplikation mit der Dauer der Exposition ergeben würde.

Ungeachtet der offenkundigen Vorteile dieser Definition, in der zwei gleichsinnig wirkende Variablen zusammengefasst werden, besteht die Schwierigkeit weiter, dass nur eine verschwindend kleine Zahl von Studien die Ruheventilation angab und dass darüber hinaus separate Messdaten der Lungenfunktion nach Ruheatmungsphasen praktisch nicht verfügbar waren. Es musste daher in jedem Fall aus dem Bereich erhöhter Ventilationsraten in den Bereich der Ruheatmung extrapoliert werden, um zu Abschätzungen zu gelangen, die für das Personal des Frachtbetriebs realistisch sind, denn hier ist in Abwesenheit körperlicher Belastung mit allenfalls leicht erhöhten Ruheventilationsraten zu rechnen. Es wäre wünschenswert gewesen, mittels nichtlinearer Modelle zu eruieren, ob die Lungenfunktionsreaktion im Bereich kleiner Dosisleistungen linear nach unten zu extrapolieren war, dies erwies sich jedoch angesichts der Streuung der Daten als illusorisch. Führt man sich die Vorhersagewerte vor Augen, welche sich anhand der in Flugzeugen gemessenen Ozonkonzentrationen ergaben, so deutet sich das Problem insofern an, als die

mittleren Vorhersagewerte zwar insgesamt niedrig und unter 5 % liegen, in einem Falle aber doch 5 % überschreiten. Dies ist offenkundig auf den hohen Achsenabschnitt der Regression zurückzuführen, der selbst bei Konzentration Null noch einen Wert ergeben hätte.

Führte man versuchsweise lineare Regressionen durch, in denen die Lungenfunktionsreaktion Null bei einem Wert der Dosisleistung von Null festgehalten wurde (kein Achsenabschnitt bzw. konstanter Term), so ergaben sich niedrigere Vorhersagewerte. Allerdings war der Achsenabschnitt in einer Reihe von Analysen statistisch ungleich Null. Da ein Modell ohne Achsenabschnitt seinerseits besonders sensitiv gegenüber Abweichungen von der Linearität ist und eventuell zur adäquaten Kompensation die Hinzunahme eines nichtlinearen Terms erfordert, der wiederum außerhalb des mit den Daten sinnvoll Testbaren liegt, analysierten wir beide Möglichkeiten. Bei der vergleichenden Bewertung hat vermutlich das Modell ohne Achsenabschnitt sogar den Vorrang, da es eine physiologisch sicher gegebene Voraussetzung (Reaktion Null bei Exposition Null) mit berücksichtigt, wenn auch um den Preis anderer Unsicherheiten.

Es war nicht möglich, statistisch saubere Vertrauensgrenzen für die vorhergesagten Lungenfunktionsreaktionen zu errechnen. Die Konfidenzintervalle der Regressionsgleichung ebenso wie mögliche Vorhersageintervalle beziehen sich ja auf die Studien und nicht auf einzelne Personen. Selbst wenn Einzeldaten verfügbar gewesen wären, hätte sich immer noch die Frage gestellt, ob die Probandenauswahl für das Zielkollektiv des Lufthansa-Cargo-Personals repräsentativ war. Die innerhalb der Studien, d.h. zwischen den Probanden beobachteten Streuungen waren extrem unterschiedlich. Es ist bekannt, dass Probanden mit ihrer Lungenfunktion sehr unterschiedlich auf Ozon reagieren können. Einerseits kann eine kleine Streuung ein zufälliges Ergebnis der Probandenauswahl sein, andererseits ist sie bei größeren Studien ein klares Zeichen dafür, dass Probanden ausgewählt wurden. Dies ist verständlich, wenn man sich vor Augen führt, dass die Studien in der Regel nicht zum Ziel hatten, für die Population repräsentative Reaktionsmuster zu erfassen. Hinzu kommt, dass die Konfidenzintervalle der Regressionsgeraden wegen des variablen Achsenabschnitts so breit waren, dass bei Exposition Null prozentuale Änderungen der Lungenfunktion in der Größenordnung von 15% als möglich vorhergesagt worden wären; es ist offenkundig, dass solche Voraussagen ohne Wert sind. Andererseits hängen die Konfidenzintervalle einer Geraden durch den Nullpunkt alleine von der Variabilität der Steigung ab, die in der Größenordnung von 10% des Schätzwertes lag. Dies bedeutet, dass die in den Tabellen 66 und 67 angegebenen Werte um nur ca. 20% des Wertes verändert werden müssen, um zu

95%-Konfidenzintervallen über die Studien zu kommen. Es ist klar, dass für diese bei den gemessenen Expositionen am ehesten realistischen Vorhersagewerte der Lungenfunktionsänderung, die im Allgemeinen in der Größenordnung von 1% oder weniger liegen, die genannten Korrekturen unerheblich sind.

Um dennoch für praktische Zwecke zu einem groben Schätzwert zu gelangen, berechneten wir das gewichtete quadratische Mittel der beobachteten Standardabweichungen in der Gruppe 0 (Kern). Dieses betrug für FEV_1 11 % bei einer mittleren Reaktion von 13 %. Andererseits ist klar, dass die Variationsbreite von 11 % nicht auf Konzentrationen bzw. Dosisleistungen nahe Null herunter extrapoliert werden kann. Jedoch waren keine Daten verfügbar, um die Streubreite in diesem Bereich separat zu schätzen. Sie sollte die natürliche Variabilität der Messung der FEV_1 - und FVC-Werte von 5% annehmen.

Der Vergleich der beiden Messgrößen FEV_1 und FVC ergab keine wesentlich abweichenden Ergebnisse hinsichtlich der Stärke der prozentualen Reaktion. Im Allgemeinen war die Reaktion von FVC schwächer, allerdings nicht sehr viel schwächer, als diejenige von FEV_1 . Dies ist beispielsweise den Tabellen 60 und 62 deutlich zu entnehmen. Der Befund unterstreicht die bekannte Tatsache, dass Ozon vorzugsweise eine funktionelle Restriktion der Lunge, nicht aber eine Obstruktion der Atemwege verursacht.

Wir schlossen alle Studien aus der Regressionsanalyse aus, die an Probanden mit einem Alter über 60 Jahren erfolgt waren. Die Analyse dieser Studien (Gruppe 7) ergab systematisch abweichende und zugleich heterogene Werte. Eine Rechtfertigung lag auch darin, dass diese Altersgruppe für die auf das Flugpersonal bezogenen Fragestellungen nicht relevant war.

Die klinische Bewertung der abgeschätzten Antworten von FEV_1 und FVC muss sich an eingeführten Kriterien orientieren. Gemäß diesen Kriterien ist eine Änderung unter 5 % schon deshalb nicht klinisch relevant, weil die Schwankungen wiederholter Messungen, sowohl mit arbeitsbedingt als auch biologisch bedingt, in diesem Bereich liegen. Hinzu kommt, dass wir in unserem statistischen Ansatz die Stärke der Reaktionen eher überschätzt als unterschätzt haben. Die Achsenabschnitte der relevanten univariaten Gleichungen mit der Dosisleistung als Prädiktor waren ausnahmslos positiv. Dies zeigt, dass sie eine positive Antwort, und zwar gerade den Wert des Achsenabschnitts, selbst im Falle einer Ozonkonzentration von Null vorhersagen würden.

4.1.2 Qualitative Auswertung

Mit dem systematischen Review wurden auch Studien identifiziert, die über die Lungenfunktion hinaus weitere gesundheitsbezogene Effekte evaluiert haben, die sich jedoch aufgrund ihrer Heterogenität und bei nicht standardisierten Evaluationen mit unterschiedlichsten Skalen nicht für eine Metaanalyse eigneten, sondern nur qualitativ dargestellt werden können. Hierzu zählen subjektive Symptome der oberen und unteren Atemwege, nicht-respiratorische Beschwerden sowie zelluläre Effekte und genetische Faktoren.

Weiterhin fand sich eine kleine Zahl an Studien, in denen susceptible Gruppen, ältere Probanden und Probanden mit gesundheitlichen Einschränkungen, insbesondere mit Atemwegserkrankungen, experimentell gegenüber Ozon exponiert wurden.

4.1.2.1 Symptome der oberen Atemwege

Unter Inhalation von Ozon traten bei einigen gesunden Probanden vermehrt Irritationen des Nasen-Rachenraumes inkl. Trockenheit und Pruritus auf (48, 56, 59, 67). Zwar zeigte eine zweistündige Inhalation von 0,20 ppm O₃ unter mäßiger intermittierender Belastung in einer Studie sowohl bei Asthmatikern als auch bei Gesunden keine Effekte an den oberen Atemwegen (68). Wurde in einer anderen Studie am Gesunden die Inhalationszeit bei gleicher Konzentration und ähnlicher körperlicher Belastung jedoch verlängert, so trat bei Gesunden einen Anstieg von Nasenjucken, Mundtrockenheit, Halsbrennen, aber auch von Hustenreiz, Übelkeit und allgemeinem Unwohlsein auf (69). Bei höherer Konzentration von 0,50 ppm und sechsstündiger Expositionsdauer berichteten Probanden über Hals- und Nasenirritation mit Schleimbildung, milden Husten sowie Druck über der Brust (70). Manche Probanden konnten während ihrer Exposition einen „ungewöhnlichen Geruch“ wahrnehmen und empfanden vermehrt nasale Obstruktion und Halsschmerzen (23).

Eine hohe Variabilität in der Art und Intensität der Symptome wurde von Silverman et al. 1976 bei jungen Gesunden unter 0,37 ppm Ozon für zwei Stunden bei intermittierender und kontinuierlicher Bewegung auf dem Laufband bzw. der Ergometer beobachtet. Unter Anderem aufgetretene Symptome waren Nasentrockenheit und Halsirritation, Husten, Unwohlsein bei tiefem Einatmen und leichte Übelkeit. Die Häufigkeit und Schwere der Symptome korrelierten dabei mit der effektiven Ozondosis, die eingeatmet worden war (13).

Bei einer vierstündigen Inhalation von 0,18 ppm bzw. 0,24 ppm O₃ mit Gesichtsmaske und einer Atmung von 17-25 Litern pro Minute pro KOF zeigte sich eine Zunahme von Halskratzen, Husten, Kurzatmigkeit und Schmerzen bei tiefer Inspiration gegenüber der Atmung von Luft (49).

Eine zweistündige Ruheinhalation von 0,37 bis 0,75 ppm O₃ führte bei Gesunden zu Hals- und Nasentrockenheit, Husten, Diskomfort bei tiefer Einatmung und leichter Übelkeit (13). Eine tägliche vierstündige inhalative Ozonaufnahme über eine Woche führte zu leichter Pharyngitis und Druck hinter dem Brustbein gegenüber der Kontrollexposition (71).

4.1.2.2 Symptome der unteren Atemwege

Die Anzahl an Studien, die Symptome der unteren Atemwege in Ruhe evaluierten, ist sehr begrenzt, eine Aussage dazu nur eingeschränkt möglich. Nach Ozoninhalation unter Bewegung konnte je nach Dosis, Dauer und Minutenatmung ein Neuauftreten oder eine Verschlimmerung vorbestehender Symptome der unteren Atemwege beobachtet werden. Studienteilnehmer klagten hierbei unter anderem über Husten, Zunahme der Sputumproduktion, retrosternalen Schmerz und Brustenge, Schmerzen bei tiefer Einatmung und Schwierigkeiten bei der Atmung generell (28, 49, 72). Eine eineinhalbstündige Inhalation von 0,50 ppm O₃ unter erhöhter Atmung und bei variierenden Temperaturen zwischen 25°C und 40°C in einer Expositions-kammer führte zu Brustenge und Schwierigkeiten bei der Einatmung (73). Eine Inhalation von Ozonkonzentrationen zwischen 0,12 und 0,40 ppm über zweieinhalb Stunden bewirkte während der sich abwechselnden Phasen von Ruhe und Bewegung einen Anstieg von Kurzatmigkeit und Schmerzen bei der Inspiration. Die Schwere der Symptome erhöhte sich dabei mit steigender Konzentration (74). Allerdings ist zu beachten, dass in dieser Studie, wie in vielen anderen Studien, eine relativ hohe Minutenventilation von 33-35 Litern pro m² Körperoberfläche während Belastung erreicht worden war, was als mit ursächlich für eine erhöhte Ozonaufnahme pro Zeit und das Auftreten von Symptomen berücksichtigt werden muss. So fand sich bei ebenfalls deutlich erhöhter Atmung bei gleicher Expositionszeit und Ozonkonzentrationen zwischen 0,30 und 0,37 ppm O₃ Husten und Brustenge neben Symptomen der oberen Atemwege wie Nasen- und Halsirritation sowie Reizung der Augen (13, 56).

Bei geringerer Ventilationsrate von ca. 23-34 L pro Minute pro m² KOF während einer zweistündigen Inhalation von 0,12 und 0,40 ppm O₃ beklagten die Probanden ab einer Konzentration von 0,18 ppm eine Zunahme von Husten (75). Bei Inhalationen von mittlerer Zeitdauer und verschiedener Ozonkonzentrationen zwischen 0,10 und 0,24 ppm zeigte sich eine Dosisabhängigkeit der Symptome Husten, und Engegefühl über der Brust. Auch andere Beschwerden wie Nasen- und Halsirritation sowie Unwohlsein wurden berichtet. Auch bei dieser Versuchsanordnung von Kulle et al. 1985 lag eine erhöhte Atmung von ~33-35 L/min/m² KOF vor (67). Bei Konzentrationen zwischen 0,12 und 0,18 ppm O₃ zeigte sich ein leichter Anstieg von Kurzatmigkeit und Schmerzen bei tiefer Inspiration. Eine Zunahme der Symptomschwere wurde bei 0,24 ppm beobachtet und stabilisierte sich auf diesem Konzentrationsniveau. Die Minutenventilationen betrugen in dieser Versuchsreihe von McDonnell et al. ~33,6-35,2 L/min/m² KOF (74).

Betrachtet man Versuchsanordnungen mit geringerer Minutenventilation von z.B. ~21 bzw. 25 L/min/m² KOF während intermittierender Bewegungsphasen, so ergaben sich bei verschiedenen Gruppen junger Gesunder unter zwei- bzw.- vierständiger Inhalation von 0,20 ppm Ozon signifikant mehr Symptome wie Unwohlsein über der Brust, Husten und Keuchen als unter Inhalation von Luft (50, 76, 77). Eine dreistündiger Kammerinhalation von 0,40 ppm führte O₃ bei Gesunden zu Unbehagen im Brustbereich und trockenen Husten (26). Auch bei langen Expositionen \geq vier Stunden Dauer mit Konzentrationen zwischen 0,06 und 0,50 ppm O₃ traten bei Gesunden Symptome der unteren Atemwege auf. Genannt wurden hierbei Schmerzen bei tiefer Inspiration und Schwierigkeiten bei der Einatmung, Kurzatmigkeit, Husten (70, 78). Auch hier erfolgten die Studien bei intermittierender Bewegung mit Ventilationen zwischen 14-35 Litern pro Minute pro Körperoberfläche. Bei über sechsstündigen Ozonexpositionen gegenüber 0,08 und 0,16 ppm bei ~14-20 L/min/m² KOF bzw. bei 0,06 ppm unter ~20 L/min/m² KOF traten bei jungen Gesunden vermehrt Schmerzen bei tiefer Einatmung und Husten verglichen zur Luftexposition auf (79). Eine Ruheexposition von 0,25 ppm in der Kammer über 2 Stunden bei 17 Asthmatikern zeigte bei einem Teil der Individuen, die auch in der Lungenfunktion vermehrt reagibel waren, Husten, Kurzatmigkeit, keuchende Atmung und Brustenge. Bei Individuen, die mit keiner vermehrten Lungenfunktionsabnahme reagiert hatten, traten nur einige sehr milde Symptome (80) auf.

4.1.2.3 Nicht-respiratorische Symptome

Neben Symptomen der oberen und unteren Atemwege wurden auch nicht-respiratorische Symptome wie Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schmerzen in der Muskulatur beobachtet (69, 81, 82). Augenirritationen traten u.a. während zweistündiger Expositionen gegenüber 0,30 bzw. 0,45 ppm O₃ und gegenüber vierstündiger Exposition gegenüber 0,20 ppm O₃ bei intermittierender Belastung auf (56, 83, 84). Kopfschmerzen wurden bereits nach einstündiger Inhalation von 0,30-0,34 ppm O₃ unter dauernder Bewegung und während zweistündiger Inhalation von 0,45 ppm O₃ unter nur teilweiser körperlicher Bewegung beobachtet (23, 31, 85). Unspezifische Symptome wie Schwindel und Übelkeit beklagten Probanden bereits nach geringen Ozonkonzentrationen von 0,15 ppm über eine halbe Stunde Dauer und bei 0,20 bzw. 0,21 ppm über eine Stunde respektive zwei Stunden Dauer (28-30, 73, 86). Eine vierstündige Inhalation von 0,20 ppm O₃ unter IE führte bei einmaliger und wiederholter Inhalation zwar zu keinem Auftreten von nicht-respiratorischen Symptomen, wohl aber zu einer Zunahme von oberen und unteren Atemwegssymptomen. Vorherrschend waren hierbei nasale und pharyngeale Irritation, Schmerzen bei tiefer Einatmung mit Unwohlsein über der Brust, Kurzatmigkeit, Husten, keuchender Atmung und vermehrter Sputumproduktion (87). Arjomandi et al. 2006 fanden zwar unter vierstündiger Ozongabe von 0,20 ppm unter IE kein Auftreten von nicht-respiratorischen Symptomen wie Augenirritation, Kopfschmerzen oder Übelkeit; auch obere respiratorische Symptome wurden nicht vermehrt notiert. Dafür wiesen sie sowohl bei einmaliger als auch bei repetitiven Inhalationen eine signifikante Zunahme unterer Atemwegssymptome nach. Eine dänische Arbeitsgruppe um Strom-Tejsen simulierte 2008 einen vierstündigen Flug in einer nachgebauten Flugzeugkabine einer Boeing 767-Maschine und exponierte junge Frauen gegenüber niedrigen Konzentrationen von 0,06 und 0,08 ppm O₃ und Raumluft. In einer fragebogengestützten Evaluierung gaben die Probandinnen eine schlechtere Luftqualität unter Ozon an und beklagten vermehrte Augen- und Nasenirritation, Haut- und Lippentrockenheit, Kopfschmerzen und Schwindel. Auch Beschwerden wie vermehrte psychische Anspannung und Klaustrophobie wurden angegeben (88).

4.1.2.4 Zelluläre und biochemische Veränderungen

Die Inhalation von O₃ führt zu einer Entzündungsreaktion in den Atemwegen mit lokaler Gewebsschädigung (10, 77, 83, 89-92). Diese Schädigung ist anhand zellulärer und

histochemischer Veränderungen in verschiedenen Sekreten des Körpers darstellbar. Als einfache Methode der Gewinnung von Körperflüssigkeiten dient die venöse Blutabnahme. Unter sterilen Kautelen wird hierbei aus einer geeigneten Vene, meist der Kubitalvene der Ellenbeuge, Blut in ein Trägerröhrchen entnommen und die enthaltenen zellulären Bestandteile analysiert.

Um zelluläres Material des Atemtraktes zu erhalten, muss eine sog. Lavage oder Entnahme von Sputum erfolgen. Vereinfacht erfolgt dabei bei einer Lavage die Spülung des Nasen- und/oder Rachenraumes mit steriler Ringer- oder 0,9%-iger NaCl-Lösung, welche durch ein fiberoptisches Bronchoskop in die Atemwege eingebracht wird (93). Durch das Spülen der Nase bzw. der Lungen mit geeigneter Flüssigkeit werden Zellen und Biomarker gewonnen, die zur weiteren immunhistochemischen und zytologischen Untersuchung herangezogen werden können. Die Bronchiallavage (BAL) erbringt dabei Zellmaterial überwiegend aus Luftröhre und Bronchien, die bronchoalveoläre Lavage überwiegend aus den Bronchien und Alveolen. Eine weitere, einfachere Möglichkeit der Zellgewinnung ist das sog. induzierte Sputum. Hierbei wird nach Ozonexposition für einige Minuten hypertone Salzlösung inhaliert. Danach erfolgt eine vorsichtige Expektoratation des Sputums in ein steriles Gefäß und eine weitere Verarbeitung der Probe kann durchgeführt werden (94).

Zwei wichtige Kennzeichen einer Entzündung in den Atemwegen sind der Anstieg von weißen Blutkörperchen, genauer der Neutrophilen Granulozyten (engl. polymorphonuclear leucocytes, PMN) sowie eine erhöhte vaskuläre Permeabilität. Eine Erhöhung der Zahl der Neutrophilen Granulozyten kann nach Ozoninhalation im Blut, Sputum und der Lavage gesehen werden (83, 91, 93, 95-97). Als Zeichen für eine vermehrte Gefäßdurchlässigkeit kann eine Erhöhung des Gesamtproteins, Albumins und Immunglobulins G gewertet werden (90, 98). Auch eine Erhöhung anderer Marker wie Fibronectin, Komplementfaktor C3a, PGE₂, LTB₄, Tissue Factor, Factor VII können Anzeichen für eine Entzündung darstellen (90, 99, 100). Kommt es zur Gewebs- oder Zellschädigung, tritt vermehrt Lactatdehydrogenase (LDH) auf (77). In Tierstudien fand sich nach Ozonkontakt eine erhöhte Anzahl an Makro-phagen in den Lungen, welche in der Lage sind, entzündungsfördernde Mediatoren freizusetzen aber auch selbst Ozonierungsprodukte abzubauen (101-103).

Insgesamt wurde über die Jahrzehnte eine Vielzahl an biochemischen Markern und Zellen in den einzelnen Körpersekreten gemessen. Entzündungsmarker, bzw. Zeichen für Zellschädigung, die oft nach Ozoninhalation vorkommen können, sind u.a. Erhöhung von

Neutrophilen, Gesamtprotein, Fibronectin und LDH (83). Aufgrund der Vielfalt der Ergebnisse werden hier repräsentativ nur die wichtigsten Marker und Zellen vorgestellt.

Die wohl am häufigsten in der Literatur beschriebenen Zellen, die nach Ozoninhalation gefunden werden können, sind, wie oben genannt, Neutrophile Granulozyten. Akute Ozoninhalation führt zu einer Neutrophilie in den Atemwegen (90, 92). Die Zellen können eine Freisetzung proteolytischer Enzyme und reaktiver Sauerstoffspezies triggern und konsekutiv zu einer Gewebeschädigung führen (77, 91, 93). Dabei ist die Persistenz der Neutrophilen sowie anderer Zellen nicht zwingend an die Dauer der oft begleitend messbaren Lungenfunktionsveränderung gebunden.

Auch nach Erholung initial verringerter Lungenfunktionsparameter können zelluläre Marker weiterhin in der Lavageflüssigkeit bzw. in den Gewebeproben als Zeichen einer lokalen Entzündungsreaktion messbar sein (104, 105). So fand sich zum Beispiel nach zweistündiger Inhalation von 0,40 ppm Ozon bei Asthmatikern und Gesunden auch noch 12 Stunden später eine erhöhte Anzahl an Neutrophilen, ohne Korrelation zu den gemessenen Lungenfunktionswerten (106). Auch eine jeweils einstündige Inhalation von 0,30 ppm Ozon über drei Tage zeigte nach Rückkehr der zunächst verringerten FEV₁-Werte auf Ausgangsniveau eine nach 24 Stunden weiterhin präsente Erhöhung der neutrophilen Granulozyten (91). Bei einem Vergleich von Lavage und Biopsie der Atemwege fand die Arbeitsgruppe um Jörres et al. 2000 unter einmaliger Gabe von 0,20 ppm O₃ für vier Stunden bei Gesunden nur eine zelluläre Veränderung in der Lungenspülflüssigkeit, nicht jedoch in der Gewebeanalyse. Bei Wiederholung des gleichen Expositionsregimes an vier aufeinanderfolgenden Tagen waren die zellulären Veränderungen in der BAL-Flüssigkeit zusammen mit den sich wieder normalisierenden Lungenfunktionsänderungen rückläufig, die Bronchoskopie mit Gewebebiopsie zeigte allerdings nun Zeichen einer anhaltenden Atemwegsentzündung mit makroskopisch sichtbarem Erythem, Hypervulnerabilität der Atemwegsmukosa und Nachweis einer erhöhten Entzündungsaktivität (104). Die Zeichen einer ozoninduzierten Entzündung waren also auch noch nach Sistieren der Veränderungen in der Spirometrie bzw. in der BAL vorhanden.

Bei Gesunden führte die mehrtägige Inhalation von 0,20 ppm Ozon über vier Stunden zu einer Abnahme der initial erhöhten Neutrophilen und des Fibronektins in der BAL-Flüssigkeit, was als Anzeichen einer Anpassungsreaktionsreaktion gewertet werden kann (83). Bei Asthmatikern fand man nach 0,20 ppm O₃ für vier Stunden in der bronchoalveolären Lavage einen größeren Anstieg von Neutrophilen und Gesamtprotein als bei Gesunden (107).

Verglich man bei Asthmatikern eine eintägige mit einer mehrtägigen Ozoninhalation, so zeigte sich kein Unterschied im Auftreten von Neutrophilen in der BAL, allerdings zeigte sich nur nach mehrtägiger Exposition ein Anstieg von alveolären Makrophagen. Es wird vermutet, dass alveoläre Makrophagen eine Rolle bei der Unterdrückung einer ozoninduzierten neutrophilen Entzündung und der antioxidativen Abwehr spielen (87). Weitere messbare Veränderungen im Blut von Asthmatikern nach 0,20 ppm Ozon waren neben anderen eine leichte Erniedrigung des Hämoglobingehaltes sowie eine Erhöhung der Erythrozytenfragilität, wobei diese Veränderungen im Vergleich zur den auch in der Normalbevölkerung ohne kontrollierte Ozonexposition vorkommenden Änderungen sehr gering ausgeprägt waren (108).

Bei Allergenexposition mit Inhalation von 0,27 ppm O₃ nach 24 Stunden zeigten Asthmatiker im Sputum zwar noch keine erhöhten Neutrophilen, aber eine Erhöhung von Interleukin-8, welches als Chemokin die Fähigkeit besitzt, Neutrophile Granulozyten anzulocken. Auch eine vermehrte Präsenz der bei Asthmatikern ohnehin schon erhöhten Eosinophilen wurde verzeichnet, was als Potenzierung der allergeninduzierten entzündlichen Antwort durch Ozon interpretiert wurde (109). Bei Asthmatikern verzeichnete man nach Ozongabe außerdem erhöhte Werte von Lymphozyten, Histamin und LDH (110). Lymphozyten können andere Zellen zur Unterstützung der körpereigenen Abwehr anlocken. Histamin kann in den Atemwegen die Kontraktion glatter Muskelzellen bewirken, was zu einer Obstruktionsreaktion in den Atemwegen führen kann. LDH kann als allgemeines Zeichen einer Zellschädigung interpretiert werden. Insgesamt muss angemerkt werden, dass bei Asthmatikern auch ohne Ozoninhalation aufgrund der der Grunderkrankung innewohnenden Entzündungsreaktion ein Anstieg dieser Marker möglich ist. Bei Gesunden wurde als Marker der Zellschädigung z.B. Clara-Zellprotein CC₁₆ in der BAL nach 0,20 ppm Ozon über vier Stunden nachgewiesen (111).

Eine Arbeit von Mudway et al. 2004 gibt einen Überblick über die entzündlichen Veränderungen in der Lavageflüssigkeit nach Ozongabe, indem sie die Ergebnisse von 23 kontrollierten experimentellen Studien zusammenstellt (112). Die verwendeten Ozondosen lagen in diesen Studien zwischen 0,08 bis 0,60 ppm, die Dauer der Expositionen reichte von 60 bis 396 Minuten. In den meisten Studien wechselten die Teilnehmer zwischen Ruhe- und Bewegungsphasen und atmeten zwischen 14,8 bis 35 Liter pro Minute pro KOF. Es fand sich, bei großer Streuung, ein Zusammenhang zwischen der Höhe der applizierten Ozondosis und dem Anstieg der Neutrophilen in der Bronchoalveolären Lavageflüssigkeit. Auch konnte ein

Zusammenhang zwischen der Höhe der Ozondosis und der Proteindurchlässigkeit des Atemwegsgewebes als Zeichen einer entzündlichen Reaktion konstatiert werden (112).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine akute Ozoninhalation die Zahl von Entzündungszellen, und dabei insbesondere Neutrophilen, in den Atemwegen erhöhen kann bzw. eine Ausschüttung von entzündungsfördernden Komponenten bewirken kann. Die zelluläre und biochemische Entzündungsreaktion ist dabei nicht abhängig von der Veränderung der Lungenfunktion und kann auch nach deren Normalisierung weiter bestehen. Ferner kann nach Abklingen der zellulären Veränderungen in der Lungenspülflüssigkeit in der Gewebeanalyse der Atemwegsschleimhaut noch eine anhaltende Entzündung gefunden werden. Wiederholte Ozonexpositionen können zu einer gemischten bzw. nur teilweisen Anpassungsreaktion mit Abnahme der Entzündung nach einigen Tagen führen. Analysen von Lavage und Gewebeproben fanden überwiegend bis maximal einen Tag nach endgültigem Sistieren der gesamten Ozonexposition statt, somit ist unklar, wie lange insgesamt die entzündlichen Reaktionen fortbestehen.

4.1.3 Susceptible Subgruppen und Genetik

Aufgrund der hohen individuellen Variabilität der pulmonalen Reaktionen auf Ozon (113, 114) wurde in den letzten Jahren diskutiert, ob es innerhalb der Bevölkerung sensible Personen gibt, die verstärkt auf Ozon reagieren (16, 51, 115, 116). Es stellte sich die Frage nach einer genetischen Ursache der Variabilität.

In einem 2011 veröffentlichten Review über die genetische Suszeptibilität gegenüber Luftschadstoffen zitieren Yang et al. (117) die Ergebnisse von Tierversuchen an Mäusen durch Kleeberger et al. und Prows et al. 1997. Letztgenannte wiesen nach, dass bestimmte Gene in Zusammenhang mit einer Neutrophileneinwanderung in die Atemwege, einem pulmonalem Ödem und einer akuten Lungenschädigung nach Exposition gegenüber hohen Ozonkonzentrationen bei Mäusen stehen (21, 118). Beim Menschen scheinen Polymorphismen in oxidativen Stressgenen wie dem NQO1-Gen, dem GSTM₁-Gen und dem GSTP₁-Gen sowie in dem Gen TNF einen Einfluss auf die Lungenfunktion, die Reaktion auf ein inhaliertes Allergen und die Entwicklung von Asthma nach Ozoninhalation zu haben (117).

Gene kodieren für Enzyme, die ihrerseits für die Produktion oder den Abbau bestimmter Substanzen verantwortlich sein können. So führt eine erhöhte Aktivität der NAD(P)H-

Quinon-Oxidoreduktase, die von dem NAD(P)H-Gen kodiert wird, zu einer vermehrten Bildung von Hydroquinonen. Hydroquinone ihrerseits reagieren mit Ozon und bilden reaktive Sauerstoffspezies, die das Lungengewebe schädigen können. Das Enzym Glutathion-S-Transferase-M₁ hat die Fähigkeit, entstandene Sauerstoffradikale zu detoxifizieren. Ist die Aktivität des Enzymes jedoch vermindert, so kann dies zu einem verringerten Abbau der toxischen Produkte führen. In Kombination mit einer vermehrten Bildung dieser Substanzen kann dies zu einer erhöhten oxidativen Stresswirkung von Ozon bei bestimmten Menschen führen (117). Bei asthmatischen Kindern mit einer durch Deletion entstandenen Form des GSTM₁-Gens, der sog. GSTM₁-Nulltypvariante, wurde zum Beispiel über eine verstärkte Reaktion auf Ozon verglichen mit GSTM₁-positiven asthmatischen Kindern berichtet (119). Bei Erwachsenen wurde analog bei gesunden GSTM₁-Negativen eine verstärkte Atemwegsneutrophilie im Vergleich zu gesunden GSTM₁-Positiven nach Ozoninhalation gesehen (17). Auch ein vermehrtes Absinken der FEV₁ und eine Permeabilitätszunahme des Lungenepithels wurde aufgrund von Veränderungen in den Systemen gesehen, welche die Oxidationsprodukte produzieren und abbauen (100, 120).

Subpopulationen, die in Verdacht stehen, eine veränderte Reaktion auf Ozon zu zeigen, sind neben Menschen mit vorbestehenden pulmonalen oder kardialen Erkrankungen auch Ältere und Kinder (121, 122). Eine große epidemiologische Studie von Medina-Ramon et al. 2007 beobachtete darüber hinaus eine erhöhte Anfälligkeit u.a. von Personen mit Vorhofflimmern, sowie von Frauen über 60 Jahren. Die Aussagekraft der Studie bezüglich der Ozonwirkung war allerdings dadurch limitiert, dass keine Angaben zu gleichzeitig bestehenden anderen Luftschadstoffen wie z.B. Feinstaub gemacht werden konnten, die ebenfalls ursächlich für eine veränderte Reaktion sein können (115).

4.1.4 Ältere Menschen

In einer Studie von 1980 wurde mit steigendem Alter eine verminderte Abnahme von FEV₁ und FVC in der Lungenfunktion nach Ozoninhalation beobachtet (123). Die Reaktion von Patienten über 60 Jahren auf Ozon wurde u.a. von der Arbeitsgruppe um Drechsler-Parks untersucht, wobei insgesamt nur eine begrenzte Anzahl an experimentellen Ozonstudien mit älteren Probanden vorliegt. Der überwiegende Teil der getesteten Probanden war unter 35 Jahre alt. Drechsler-Parks et al. verglichen die pulmonalen Reaktionen von Probanden über 50 Jahren mit denen von jüngeren Probanden unter 35 Jahren nach zweistündiger Ozoninhalation

von 0,45 ppm O₃ unter intermittierender Belastung. Hierbei zeigten ältere Probanden im Mittel eine geringere Abnahme der Lungenfunktionsparameter als jüngere Teilnehmer.

Bei einem Vergleich der Reaktionen auf Luft und Ozon verspürten die älteren Teilnehmer unter Ozon jedoch vermehrt Husten, Halsschmerzen, Nasenobstruktion, Kurzatmigkeit und Müdigkeit. Männer gaben darüber hinaus mehr Husten, mehr retrosternalen Druckschmerz, Muskelschmerzen und vermehrt keuchende Atmung an. Frauen berichteten über eine Zunahme von Kopfschmerzen und Schwindelgefühl (23).

In einer anderen Studie derselben Arbeitsgruppe führte eine Ozoninhalation von gleicher Konzentration unter einer einstündigen Dauerbelastung auf dem Fahrradergometer mit einer Atmung von 25 Litern pro Minute bei Probanden über 60 Jahren allerdings zu keiner Zunahme von Husten oder Brustenge. Auch traten die erfragten Symptome von Augenirritation, Beinschmerzen oder Schwierigkeiten beim Einatmen unter Ozon nicht vermehrt auf (15). Bei gleicher Konzentration über zwei Stunden und variierenden Ventilationen von 25, 40 und 55 Litern pro Minute fand sich jedoch bei allen neun Probanden zwischen 56 und 71 Jahren ein signifikanter Abfall der Lungenfunktionsparameter und eine Zunahme von respiratorischen Symptomen. Die Lungenfunktionsantworten zeigten sich auch hier geringer als typischerweise bei jüngeren Männern beobachtet (84).

Ein anderes Studienteam ließ sechs männliche Patienten mit koronarer Herzerkrankung im Alter von 46 bis 64 Jahren jeweils vierzig Minuten 0,20 bzw. 0,30 ppm O₃ inhalieren, während diese einer Belastung am Fahrradergometer ausgesetzt waren, die in etwa ihrem täglichen Trainingspensum entsprach. Keine der Patienten zeigte pektanginöse Schmerzen unter der Inhalation von Ozon und Bewegung. Auch pulmonale Einschränkungen wurden bei dieser Konzentration und Dauer nicht gesehen. Begründet werden könnte dies laut Autoren jedoch auch dadurch, dass bei insgesamt reduzierter Belastbarkeit durch die Koronare Herzerkrankung auch eine geringere Belastung und damit eine verminderte Ozonaufnahme pro Zeit stattgefunden habe (124).

4.1.4.1 Allergische Erkrankungen der Atemwege

Patienten mit einer allergischen Rhinopathie leiden nach Allergenexposition unter vermehrter nasaler Obstruktion und Schleimbildung aufgrund einer Typ-I-Sensibilisierung gegenüber bestimmten Allergenen. Eine Hauttestung (Prick-Test) mit Einbringen verschiedener

Allergene in die Kutis (Ober- und Lederhaut) zeigt eine positive Reaktion gegenüber dem Allergen durch Quaddelbildung, sofern eine Sensibilisierung vorliegt. Typische Allergene stellen Aeroallergene wie z.B. Gräser-, Baumpollen und Tierhaare dar, auch Hausstaubmilben können eine Überreaktion bewirken. Das Auftreten einer allergischen Rhinopathie kann saisonal erfolgen, wie im Falle des klassischen „Heuschnupfens“. Es kann aber auch - wie im Falle der Überempfindlichkeit gegenüber der Hausstaubmilben *D. farinae* oder *D. pterigonysinus* - ganzjährig vorhanden sein, sofern eine entsprechende Exposition besteht. Im Gegensatz zu Patienten mit Erkrankung an allergischem Asthma bronchiale ist bei Patienten mit allergischer Rhinopathie die Symptomatik lokal auf die Nase begrenzt. Eine bronchopulmonale Mitbeteiligung besteht nicht. Nach Jahren der Rhinitis ist jedoch ein sog. „Etagenwechsel“ möglich, d.h. es kann zu der Ausbildung eines allergisch bedingten Asthma bronchiale kommen. Neben der nasalen Obstruktion und Schleimbildung ist dann auch ein vermehrtes Auftreten von Husten, bronchialer Enge und Luftnot zu sehen

Ein Vergleich der Ergebnisse von Studien, die Reaktionen von Probanden mit allergischem Asthma und allergischer Rhinopathie nach zwei- bis dreistündiger Ozoninhalation von 0,25 ppm unter Belastung untersuchten, konnten zeigen, dass nicht nur Asthmatiker auf eine nachfolgende Allergeninhalation verstärkt mit messbarer Lungenfunktionseinschränkung und entzündlichen Veränderungen im Sputum reagieren können, sondern dies auch bei den Patienten mit Allergischer Rhinopathie auftreten kann (59, 110). Das heißt, dass Allergische Rhinitiker, die ohne Ozoninhalation lediglich nasale Symptome auf ihr Allergen zeigten, unter körperlicher Belastung und Ozoninhalation auch bronchiale Symptome entwickeln können. Studien mit einer kürzeren Expositionsdauer, geringerer Konzentration und ohne körperliche Belastung wiesen jedoch auch bei Asthmatikern auf keine verstärkte Allergenantwort hin (125, 126). Auch eine zweitägige Inhalation von 0,50 ppm O₃ für jeweils zwei Stunden und nachfolgender nasaler Allergengabe bei Probanden mit allergischer Rhinitis zeigte eine entzündliche Reaktion in der nasalen Lavage, jedoch keine erhöhte klinische Empfindlichkeit gegenüber den danach inhalierten Allergenen (127). McDonnell et al. untersuchten 1987 die Auswirkungen einer zweistündigen Inhalation von 0,18 ppm Ozon unter IE auf Probanden mit allergischer Rhinopathie. Sie verglichen diese Daten mit den Ergebnissen von Gesunden, die 1983 dem gleichen Expositionsregime ausgesetzt gewesen waren. In dieser Studie fanden sich ähnliche Werte bei der Abnahme von FEV₁ und FVC sowie bei dem Auftreten von Husten. Bei den Patienten mit Rhinitis zeigte sich darüber hinaus ein erhöhter Atemwegswiderstand.

Auch hier war unter Bewegung die Atmung pro Minute mit 35 Litern pro KOF deutlich erhöht (12, 74).

Um auf Ozon hyperreagible Gruppen in der Bevölkerung zu identifizieren, wurde in verschiedenen Studien die Reaktion von Gesunden und Menschen mit Erkrankung an Asthma bronchiale auf Ozon verglichen. Es sollte der Frage nachgegangen werden, ob eine Asthmaerkrankung zu einer verstärkten Reaktion auf Ozoninhalation führt.

In der uns vorliegenden Literatur gibt es sowohl Hinweise auf Unterschiede zwischen Asthmapatienten und Gesunden als auch auf gleiche oder ähnliche Reaktionen. So verglichen Jörres et al. 1996 die beiden Gruppen nach dreistündiger Gabe von 0,25 ppm O₃ über einen Reservoirballon bei Wechsel von Ruhe- und Belastungsphasen. Sowohl Asthmapatienten als auch Gesunde gaben hierbei eine Zunahme der oberen und unteren Atemwegssymptome an. Darüber hinaus wurden auch nicht-respiratorische Symptome berichtet (59).

Bei kürzerer Expositionsdauer von eineinhalb Stunden wurde unter gleicher Konzentration und ähnlicher Minutenventilation eine Zunahme von Husten und Schmerzen sowohl bei Gesunden als auch bei Kranken beobachtet. Ozon wurde hier über ein Mundstück zugeführt (128). Bei höherer Konzentration von 0,40 ppm O₃ trat nach zwei Stunden und intermittierender Belastung im Vergleich zu normaler Atemluft ebenfalls bei beiden eine Verschlimmerung respiratorischer Symptome auf. Unter dieser Konzentration zeigte sich Hustendrang, Kurzatmigkeit, Schwierigkeiten bei tiefer Einatmung, Luftnot und Zunahme von Obstruktionsgefühl auf (95, 129, 130). Bei längerer Expositionszeit von vier Stunden Dauer unter 0,20 ppm O₃ und einer Minutenventilation von 25 Litern pro KOF verglichen Scannell et al. 1996 Asthmatiker mit Gesunden. Sie fanden ebenfalls keinen Unterschied im Auftreten von Symptomen der unteren Atemwege (107). Demgegenüber fanden Frampton et al. 1995 bei Asthmatikern verglichen zu Gesunden vermehrte Sputumproduktion, Husten, Kurzatmigkeit und keuchende Atmung. Beide Gruppen hatten eine Ozonkonzentration von 0,08 ppm über drei Stunden bei anteiliger Bewegung von 60 Minuten und einer damit einhergehenden Atmung von ca. 17-19 Litern pro Minute normiert pro KOF erhalten (131).

Auch in einer anderen Studie zeigten Asthmatiker höhere Symptomenscores für obere und untere Atemwegssymptome und nicht-respiratorische Symptome als Gesunde. Beide Gruppen zeigten jedoch eine ähnliche Abnahme der FEV₁ (132). Eine Tendenz hin zu einer Gruppe konnte hierbei nicht beobachtet werden. In dieser Studie wurden allerdings binnen 2 Tagen vier Expositionen mit je einmal Luft als Kontrolle, alleiniges H₂SO₄-Aerosol, Ozon mit einer

Konzentration von 0,12 ppm und eine Kombination von H₂SO₄-Aerosol und Ozon gegeben, so dass ein Überlappungseffekt der wiederholten Expositionen sowie ein synergistischer Effekt der Kombination von Ozon und H₂SO₄ nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

Bei einem Vergleich von Gesunden und Patienten mit allergischer Rhinopathie bzw. mit leichtgradigem Asthma bronchiale führte eine dreistündige Inhalation von 0,25 ppm Ozon per Mundstück zu keinem Unterschied in der Abnahme der Parameter FEV₁ und FVC. Allerdings zeigten Patienten mit allergischer Rhinopathie und Asthma bronchiale nach Ozonexposition eine erhöhte Empfindlichkeit der Atemwegsschleimhäute. Laut Autorenangabe ist eine vorsichtige Beurteilung des Ergebnisses vorzunehmen, da nicht alle Gesunden und nicht alle Menschen mit allergischer Rhinopathie bei der höchsten zu applizierenden Methacholindosis überhaupt eine Reaktion gezeigt hatten (128). Eine inhalative Methacholingabe wird verwendet, um eine Überempfindlichkeit der Bronchien auf externe Stimuli wie z.B. Allergene, Dämpfe oder Gase nachzuweisen. Während eines Provokationsversuches wird die Dosis an Methacholin während einer begleitenden spirometrischen Messung der Lungenfunktion stufenweise erhöht. Die während der Provokation gemessenen Lungenfunktionswerte werden mit initial gemessenen Werten vor Provokation verglichen. Steigt beispielsweise der spezifische Atemwegswiderstand sRAW auf das doppelte seines Ausgangswertes bzw. über 2 kPa*s/L und/oder nimmt die FEV₁ um 20% ihres Ausgangswertes ab, so ist eine positive Reaktion auf die Provokation zu verzeichnen. Methacholin als Muskarin-Rezeptor-Antagonist führt zur Kontraktion der glatten Muskulatur im Bronchialsystem und damit zu einer Obstruktionsreaktion.

Insgesamt fanden sich bei alleiniger Untersuchung von Menschen mit Asthma bei 0,20 ppm O₃ unter vier Stunden Dauer mit Bewegung Brustenge, Kurzatmigkeit, Schmerzen bei tiefer Einatmung sowie keuchende Atmung (87). Brustenge und –schmerzen sowie keuchende Atmung traten auch nach Inhalation von 0,40 ppm über eine Stunde in der Kammer auf. Während der Exposition fand eine körperliche Belastung von 30 Minuten bei den jungen Asthmatikern statt (133). Insgesamt kann gefolgert werden, dass individuell eine verstärkte Reaktion von Menschen mit Asthma auf Ozon möglich ist, aber die individuelle Streuung groß ist. Einflussfaktoren stellen neben der inhalierten Dosis pro Zeit auch die körperliche Anstrengung mit erhöhter Minutenatmung und individuelle Prädisposition sowie der Schweregrad des Asthmas und die optimale Behandlung der Erkrankung dar.

4.1.4.2 COPD

Bei der Literatursuche fanden sich nur wenige Studien, die Menschen mit einer bekannten chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) kontrolliert gegenüber Ozon exponierten und dabei auftretende Symptome und Lungenfunktionsänderungen registrierten. Bei einem Vergleich von älteren Gesunden mit älteren COPD-Erkrankten führte Ozon bei keiner der beiden Gruppen unter 0,24 ppm IE für vier Stunden zu einer signifikanten Zunahme von Symptomen oder dem Atemwegswiderstand Raw. Allerdings trat bei beiden Gruppen eine Abnahme des FEV₁ unter Ozon auf, wobei die Abnahme bei den Teilnehmern mit COPD am größten war (18). Bei alleiniger Untersuchung von älteren Teilnehmern mit COPD führte eine jeweils zweistündige Inhalation von 0,20 ppm an zwei aufeinanderfolgenden Tagen unter Belastung nicht zu vermehrten Symptomen oder einer verstärkten Lungenfunktionseinschränkung. Aufgrund der Grunderkrankung wurden jedoch bereits vor Ozoninhalation u.a. eine leichte bis schwere Dyspnoe und Husten mit täglicher Sputumproduktion angegeben (20).

4.1.5 Weitere Einflussfaktoren auf die Reaktion gegenüber Ozon

Weitere Einflussfaktoren auf das Ergebnis von experimentellen Expositionen können unterschiedliche Expositionsprofile mit triangulären, also steigenden und fallenden Ozonkonzentrationen, durch körperliche Bewegung erzeugte erhöhte Ventilation und auch repetitive Expositionen in Abständen unter einer Woche sein.

4.1.5.1 Ventilation

Körperliche Bewegung führt bei Steigerung der Belastung zu einer vermehrten Atmung mit Erhöhung der Atemfrequenz und Übergang von Nasen- zu Mundatmung. Der Großteil der experimentellen Studien wurde unter Belastung bzw. unter einem Wechsel von Belastung und Ruhe durchgeführt. Nur wenige Studien enthielten eine alleinige Ruheexposition (13, 35, 80, 125, 134-136).

Im Datensatz der Literaturrecherche fanden sich 7 Studien mit Ruheexposition, davon 4 Studien mit Gesunden und 3 Studien mit Asthmatikern. Bei den Gesunden gab es in 3 Studien Angaben zur Lungenfunktion, in 2 Studien Angaben zu Symptomen und in nur 1 Studie

Angaben zu zellulären oder biochemischen Veränderungen. Analog gab es bei den Probanden mit Asthma in 2 Studien Angaben zur Lungenfunktion, in 3 Studien Angaben zu Symptomen und in 2 Studien Angaben zu zellulären oder biochemischen Veränderungen.

Bei Gesunden führte eine zweistündige Ruheexposition von 0,25 ppm zu keinerlei Effekten auf die Lungenfunktion, erst ab einer Konzentration von 0,50 ppm wurde eine Abnahme der FVC im Sinne einer restriktiven Ventilationsstörung gesehen. Weder eine Inhalation von 0,25 ppm noch von 0,50 ppm O₃ zeigten einen Effekt auf die spätere Leistungsfähigkeit in einem Laufbandtest (135). Eine jeweils vierstündige Ruheinhalation von 0,50 ppm O₃ über zwei Tage führte bei Gesunden zu einer Entzündungsreaktion im oberen Atemtrakt, welche als Erhöhung der neutrophilen Granulozyten in der nasalen Lavage darstellbar war (35). Bei einer Exposition junger Gesunder über zwei Stunden gegenüber verschiedenen Ozonkonzentrationen zwischen 0,37 und 0,75 ppm in Ruhe und bei intermittierender Belastung ergab sich, dass bei jeder Ozonkonzentration das Durchführen von intermittierender Bewegung einen signifikant größeren Abfall der Lungenfunktionsparameter FEV₁ und FVC zur Folge hatte als die alleinige Ruheexposition. Auch wurde angenommen, dass bei gleicher effektiver Dosis eine Exposition gegenüber einer höheren Konzentration für eine kurze Zeit mehr Einfluss auf eine Reaktion gegenüber Ozon habe als eine längere Konzentration gegenüber niedrigen Konzentrationen (13).

Wiester et al. 1996 exponierten 10 gesunde junge Männer für 15 Minuten gegenüber 0,30 ppm O₃ in Ruhe. Sie wiesen nach, dass Ozon in dieser Dosierung und Dauer keinen Einfluss auf den Gasaustausch in der Lunge und die Atemparameter ausübte. Die Atemfrequenz der Probanden in Ruhe betrug ca. 16 Atemzüge pro Minute bei Atemvolumina von 650-670 ml. Unter Mundatmung zeigte sich eine gering erhöhte Ozonaufnahme gegenüber nasaler Atmung, mit großer Variabilität zwischen den einzelnen Individuen (137).

Bei Asthmatikern bewirkte eine einstündige Ruheinhalation von 0,12 ppm O₃ mit nachfolgender Allergenprovokation keinen Anstieg von Symptomen oder eine Abnahme von Lungenfunktionsparametern. Eine potenzierte Reaktion auf das nachfolgende Allergen konnte nach dieser Ozondosis nicht eindeutig bei allen Probanden nachgewiesen werden, allerdings waren fünf von zwölf Probanden nach Ozoninhalation bereits gegenüber niedrigerer Allergendosen als zuvor reagibel (125). Diese Studie ist vor allem methodologisch problematisch. Bei medikamentös therapierten Asthmatikern unterschiedlichen Schweregrades fand man ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Ergebnis der Spirometrie und

dem Auftreten von Symptomen zwischen einer Ozon- und einer Kontrollluftexposition. Die gewählte Ozonkonzentration lag bei 0,25 ppm. Eine nachfolgende Provokation mit einem Allergen bewirkte auch nach Ozoninhalation keine verstärkte Allergenantwort (80). Andererseits führte eine zweistündige Inhalation von 0,40 ppm O₃ in Ruhe mit nachfolgender Allergenprovokation bei gegenüber Hausstaubmilben (*D. farinae*) sensibilisierten, allergischen Asthmatikern zu einer entzündlichen Reaktion der Atemwegsmukosa sowie zu einer verstärkten Reaktion auf ein nach Ozongabe inhaliertes Allergen (136).

4.1.5.2 Repetitive Expositionen

Wiederholte Gaben von Ozon in hohen Konzentrationen führen beim Menschen meist zu einer verstärkten Abnahme der Lungenfunktionsparameter in den ersten beiden Tagen und danach zu einer abgeschwächten Reaktion im Sinne einer adaptiven Anpassungsreaktion (25, 47, 65, 138-140). Verschiedene Studien zeigen, dass dieser „Adaptionseffekt“ der Lungenfunktion meist in einem Zeitraum von einer Woche rückläufig bzw. wieder beendet ist (47, 139). Auch eine initiale Zunahme von ozoninduzierten Symptomen ist nach einigen Tagen in Korrelation zu den sich erholenden Lungenfunktionswerten rückläufig (26, 72, 139). Wiederholte Expositionen gegenüber O₃ über mehrere Tage ergaben bei Gesunden auch einen Adaptionseffekt der entzündlich-zellulären Antwort. Initial erhöhte Entzündungsmarker wie polymorphonukleäre Neutrophile (PMN) aber auch andere Parameter wie Interleukin-6 und Fibronektin zeigten sich dabei in der bronchoalveolären Lavage nach einigen Tagen meist wieder rückläufig und waren auch im Vergleich zu einer einmaligen O₃-Inhalation am Expositionsende erniedrigt (83). Eine Studie von Ratto et al. 2006 konnte jedoch eine Adaption der neutrophilen Entzündungszellen im induzierten Sputum nach mehrtägiger Ozongabe nicht bestätigen (140).

4.1.5.3 Trianguläre Belastungsprofile

Um die Wirkungen von Ozon auf die Lungenfunktionsantwort der Probanden zu untersuchen, wurden verschiedene Expositionsregimes etabliert. Zum einen erfolgte die Applikation einer im longitudinalen Verlauf gleichbleibenden Ozonkonzentration, um eine konstante Exposition zu erreichen. Zum anderen wurde in einigen Studien eine bewusste Variation der Ozondosen

pro Expositionszeit angestrebt, um den natürlichen Verlauf einer über den Tag vorherrschenden Ozonkonzentration im Freien zu imitieren.

In diesen sog. triangulären Profilen wurde zu Beginn eine niedrige Ozonkonzentration gewählt, welche im Verlauf bis zum Erreichen eines Plateauwertes sukzessive gesteigert wurde. Danach erfolgte eine schrittweise Absenkung zurück zum Ausgangsniveau. In Studien wurden die Reaktionen auf trianguläre Profile oft mit denjenigen auf konstante Profilen verglichen. Hierbei enthielten die triangulären Expositionen im Mittel dieselbe Gesamtmenge an Ozon wie die konstanten Expositionen. Grundlage der vorliegenden statistischen Auswertung ist Verwendung von konstanten Expositionsmustern, welche bei den meisten der gesichteten Studien vorlagen.

Hazucha et al. 1992 verglichen bei gleicher mittlerer Konzentration von 0,12 ppm O₃ ein kontantes Profil mit einem triangulären Profil über 8 Stunden intermittierender Bewegung bei einer Minutenventilation von 40 Litern. Hierbei zeigte sich eine signifikant höhere Abnahme der Lungenfunktionsparameter im triangulären Expositionsregime (58). Adams et al. 2006 verglich eine achtsündige konstante Ozongabe mit einer achtsündigen triangulären Ozongabe. Beide Expositionen beinhalteten eine mittlere Konzentration von 0,12 ppm und sich abwechselnden Ruhe- und Bewegungsphasen von 30 Minuten Dauer und einer Minutenventilation von 20 L/min/m² KOF. Trotz gleicher Expositionsdauer, mittlerer Konzentration und Belastung konnte in der triangulären Exposition eine verstärkte Abnahme von FEV₁ gesehen werden (141). In einer weiteren Studie der Arbeitsgruppe von 2006 fand sich beim Vergleich einer triangulären und konstanten 6,6-stündigen Ozonbelastung von 0,08 ppm im Mittel jedoch kein Unterschied in der Lungenfunktionsantwort und den berichteten Symptome direkt nach der Exposition. Betrachtete man jedoch die Ergebnisse noch während der Exposition, so zeigte sich bei dem triangulären Muster bereits nach 4,6 Stunden ein signifikanter Abfall der FEV₁ verglichen zur Kontrolle mit Luft sowie eine Zunahme der Gesamtschwere der Symptome. Bei dem konstanten Profil wurde ein signifikanter Unterschied der genannten Parameter zu Luft erst nach den gesamten 6,6 Stunden beobachtet (55).

4.1.6 Langzeiteffekte von Ozon

Akute Ozoneffekte auf die Lungenfunktion und das Auftreten von akuten Symptomen wurden in vielen experimentellen Studien am Menschen untersucht. Anders verhält es sich mit Folgeerscheinungen nach langdauernder Ozoninhalation.

Aus ethischen Gründen verbietet sich die kontrollierte Durchführung von langdauernden, hochdosierten Ozonexpositionen am Menschen. Um dennoch Ergebnisse bezüglich einer schadhaften Langzeitwirkung von Ozon zu erhalten, ist einerseits ein Zurückgreifen auf tierexperimentelle Studien, andererseits eine Korrelation bereits erhobener Daten über Symptome und Krankheiten zu den in dieser Zeit vorherrschenden Ozonwerten in der Außenluft möglich.

So setzten z.B. Jerrett et al. 2009 demographische, ökologische und medizinische Daten von Probanden der American Society Cancer Prevention Study II in Beziehung zu Daten über eine zeitgleich vorherrschende Luftverschmutzung in deren US-amerikanischen Heimatstädten. Hierbei fand sich für Ozon als alleinigen Faktor ein erhöhtes Risiko an respiratorischen Erkrankungen zu versterben. Jede Erhöhung der Ozonkonzentration um 10 ppb führte rechnerisch zu einem Anstieg des Mortalitätsrisikos um 2,9% für die Exposition gegenüber Ozon alleine. Betrachtete man Ozon und Feinstaubpartikel zusammen, so war das Risiko, an einer pulmonalen Erkrankung zu versterben, um 4% erhöht (142). Eine erhöhte Sterblichkeit an kardiovaskulären Ereignissen für Ozon alleine ließ sich nicht nachweisen.

In einer anderen prospektiven Kohortenstudie über 15 Jahre wurde der Zusammenhang zwischen Langzeitexposition gegenüber Ozon in der Außenluft und dem Auftreten von Asthma bronchiale im Erwachsenenalter evaluiert. In einem durch multiple Regressionsanalyse errechneten Modell ergab sich nach Abzug anderer Einflussfaktoren für Männer ein positiver Zusammenhang zwischen Dauer der Langzeitexposition gegenüber Ozon und dem Auftreten von Asthma bronchiale im Erwachsenenalter (143).

Eine Studie von Olin et al. 2004 untersuchte die Wirkung einer Ozoninhalation auf Arbeiter in einer Zellstofffabrik. Im Rahmen des bei der Papierherstellung notwendigen Bleichvorgangs wird Ozon verwendet. Nach Schätzung der Autoren kann es im Rahmen von den nicht selten auftretenden Leckagen im Rohrsystem zu Kurzzeitexpositionen gegenüber Ozon von >10 000 ppb kommen. Zum Zwecke der Studie erfolgte eine Einteilung der Arbeiter in eine Kontrollgruppe ohne Ozonexposition sowie in mehrere Gruppen entsprechend der Anzahl an leakagebedingten Ozonexpositionen. Eine Erhebung spirometrischer Daten beider Gruppen

wurde durchgeführt. Insgesamt zeigten Arbeiter mit leakagebedingter Ozonexposition eine erhöhte Prävalenz von Asthma bronchiale im Erwachsenenalter. Auch asthmaassoziierte Symptome wie z.B. keuchende Atmung waren häufiger anzutreffen als bei der nicht beruflich exponierten Kontrollgruppe (144).

Eine andere Untersuchung von 120 Arbeitern einer Zellstofffabrik mit Ozonexposition am Arbeitsplatz und 80 Arbeitern ohne Ozonexposition am Arbeitsplatz beschäftigte sich mit der Frage eines gehäuftten Auftretens einer nicht-infektiösen Rhinopathie unter Ozoninhalation. Bei den Beschäftigten mit berufsbedingter Ozoninhalation konnte ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer nicht-infektiösen Rhinitis nachgewiesen werden (145). Dies ist insofern von Bedeutung, da es nach Jahren einer nicht-infektiösen, allergischen Rhinitis zu der Ausbildung eines Asthma bronchiale kommen kann und diese Erkrankung dann nicht nur lokale, sondern auch systemische Folgen mit sich bringen kann.

Im Tierversuch zeigten verschieden lange Ozonexpositionen zwischen einer und 78 Wochen gegenüber einer kontinuierlichen Hintergrunddosis von 0,06 ppm O₃ und einer sonst täglich 9-stündigen rampenförmigen Konzentration von maximal 0,25 ppm O₃ bei männlichen Ratten eine milde funktionelle Einschränkung der Totalen Lungenkapazität (TLC) und des Residualvolumens (RV) als Zeichen einer pulmonalen Restriktion. Fibrotische Umbauvorgänge im Lungengewebe wurden in der pathologischen Gewebeuntersuchung nicht gesehen (146).

Eine andere Studie exponierte Ratten mehrere Wochen zwischen acht und 23,5 Stunden pro Tag gegenüber 0,64 und 1,20 ppm O₃ sowie junge Makakenäffchen ein Jahr lang gegenüber 0,64 ppm O₃ für acht Stunden täglich. Hierbei fand sich in der nachfolgenden pathologischen Untersuchung des Lungengewebes der Tiere eine Erhöhung des synthetisierten Kollagens, was als Zeichen eines beginnenden fibrotischen Umbaus gewertet wurde (147). Sicherlich ist hierbei zu beachten, dass die Tiere jeweils einer sehr hohen effektiven Dosis an Ozon ausgesetzt waren. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahre 1982 über Langzeiteffekte von Ozon auf verschiedene Versuchstiere demonstrierte eine große Variationsbreite der Reaktionen, so dass eine Übertragung der Ergebnisse vom Tiermodell auf den Menschen als kritisch betrachtet wird (148).

4.1.7 Karzinogenität

Eine im Rahmen des National Toxicology Programs der USA durchgeführte Tierstudie zur Gesundheitsgefährdung von Ozon veranlasste 1995 die MAK-Kommission der DFG den bisher gültigen MAK-Wert von 0,10 ppm auszusetzen und Ozon in die Karzinogenitätskategorie 3B einzustufen. In dieser Studie wurden Ratten und Mäuse gegenüber verschieden hohen Ozondosen für unterschiedlich lange Zeiträume exponiert. Ausschließlich bei der höchsten Expositionsstufe mit 1 ppm Ozon über 2 Jahre hatte sich ein statistisch signifikanter Anstieg von Lungentumoren (Adenome und Karzinome) bei weiblichen Mäusen, jedoch nicht bei Ratten oder männlichen Mäusen ergeben (149). Bis zu einer endgültigen Risikobewertung erachtete die MAK-Kommission weitere Studien für notwendig.

Bei unserer Recherche fanden sich ab dem Zeitpunkt 1995 nur 6 tierexperimentelle Studien zur Kanzerogenität von Ozon (150-155), sie werden detailliert in Tabelle 70 aufgeführt. Es wurde mit Ozonkonzentrationen zwischen 0,12 und 1,0 ppm exponiert, die Expositionsdauer lag zwischen 22 und 130 Wochen. Die wöchentliche Expositionsdauer eingerechnet, ergeben sich kumulierte Ozondosen von 79 bis 3900 ppm-Stunden.

Es ließ sich -die NTP-Studie eingeschlossen- in 4 der oben aufgelisteten Studien ausschließlich bei weiblichen Mäusen, aber nicht an Ratten oder männlichen Mäusen ein zur Vergleichsgruppe statistisch signifikanter Anstieg der Tumorinzidenz darstellen. Während bei den beiden Studien (149, 154) aus 1995 nur bei höheren Expositionen mit 0,5 bzw. 1 ppm Effekte auftraten, fanden sich bei (150) zwar auch nur bei der höchsten Konzentration 1 ppm Effekte, jedoch nur bei einer Expositionsdauer von 104 aber nicht bei 130 Wochen. Die Studie von Witschi et al. ergab inkonsistente Effekte bei niedrigen Expositionskonzentrationen (155), die sich bei der Expositionshöhe von 1 ppm unabhängig von der Expositionsdauer nicht bestätigen. Die 3 neueren Studien (151-153) konnten bei Expositionshöhen von 0,5 bzw. 0,8 ppm und einer Expositionsdauer zwischen 16 und 52 Wochen keine kanzerogenen Effekte am Bronchial- oder Lungengewebe nachweisen.

Drei weitere Studien (156-158) haben tierexperimentell genotoxische Effekte durch Ozonexposition evaluiert. Es fanden sich signifikant gehäuft DNA-Schäden in BAL-Zellen bzw. Lymphozyten.

Auf Basis der tierexperimentellen Studien ist, wenn überhaupt, eine Tumorgenese im Bereich der Atemwege und Lungen zu erwarten. Epidemiologische Studien an fliegendem Personal zur Krebsinzidenz und Krebsmortalität wurden in dem Review einer deutschen Arbeitsgruppe (159) im Jahre 2009 zusammengefasst. Auf der Basis von 15 Mortalitäts- und 16 Inzidenzstudien ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko in Hinsicht auf Lungenkarzinome. Die Studienzeiträume lagen zwischen 1946 und 1997, das mittlere Alter pro Studie zwischen 19 und 48 Jahren. Die kleinste Kohorte bestand aus 548 Personen, die größte Kohorte aus 880000 Personen. Der Median bei den Mortalitätsstudien betrug 7362 Personen, bei den Inzidenzstudien 3701 Personen. Es fand sich eine erhöhte Inzidenz von Hauttumoren, die auf eine vermehrte Einstrahlung von UV-Licht zurückgeführt wurden, jedoch keine erhöhte Inzidenz von Lungentumoren (159).

Tabelle 70 zeigt auf den nachfolgenden Seiten die entsprechenden tierexperimentellen Studien in der Übersicht:

Autor [Lit.]	Land	Jahr	Spezies	n	O ₃ -Konz. [ppm]	Stun-den pro Woche [h]	Gesamt- Dauer [Woche]	Kumu-lierte Dosis [ppm*h]	Genoto-xizität (DNA- Schäden)	Bron- chiale Tumo- re (männl. Tiere)	Bron- chiale Tumore (weibl. Tiere)
NTP (149)	USA	1995	Ratten	100	0,12	30	104	374,4		keine	keine
				100	0,5	30	104	1560		keine	keine
				100	1	30	104	3120		keine	keine
			Ratten	100	0,5	30	124	1860		keine	keine
				100	1	30	124	3720		keine	keine
			Mäuse	100	0					14 (50)	6 (50)
				100	0,12	30	105	378		13 (50)	7 (50)
				100	0,5	30	105	1575		18 (50)	9 (50)
				100	1	30	105	3150		19 (50)	16 (50)
			Mäuse	100	0					16 (49)	6 (50)
				100	0,5	30	130	1950		22 (49)	8 (49)
				100	1	30	130	3900		21 (50)	12 (50)
Sills (154)	USA	1995	Mäuse, weibl.	100	0						12 (100)
				100	0,5	30	130	1950			17 (98)

				100	1	30	130	3900			28 (100)
Herbert (150)	USA	1996	Mäuse	100	0					14 (50)	6 (50)
				100	0,12	30	104	374,4		13 (50)	7 (50)
				100	0,5	30	104	1560		18 (50)	9 (50)
				100	1	30	104	3120		19 (50)	16 (50)
			Mäuse	100	0					16 (50)	6 (50)
				100	0,5	30	130	1950		22 (50)	8 (49)
				100	1	30	130	3900		21 (50)	12 (50)
Witschi (155)	USA	1999	Mäuse, weibl.	35	0						14 (29)
				35	0,12	30	22	79,2			26 (29)
				35	0,5	30	22	330			20 (30)
				35	1	30	22	660			21 (34)
				35	0						15 (30)
				35	0,12	30	38	136,8			19 (31)
				35	0,5	30	38	570			26 (32)
				35	1	30	38	1140			20 (35)
Bornholdt (156)	Däne-mark	2002	Mäuse	12	2	7,5	1	15	BAL-Zellen	keine Mutationen	

Kim (158)	Korea	2002	Mäuse	100	0				Lymphozyten		
				100	0,5	30	52	780	Lymphozyten		
				100	1	30	52	1560	Lymphozyten		
Hoogervorst (151)	Niederlande	2003	Mäuse	30	0					2 (30)	
				60	0,8	56	13	582,4	keine	1 (57)	
Kim (157)	Korea	2004	Mäuse	100	0				keine		
				100	0,5	30	32	480	in Lymphozyten		
				100	0,5	30	52	780	in Lymphozyten		
Kim (153)	Korea	2009	Mäuse	40	0,5	30	16	240		keine	keine
				40	0,5	30	32	480		keine	keine
Kim (152)	Korea	2009	Mäuse	40	0,5	30	52	780		keine	keine

Tab. 70 Tierexperimentelle Studien zu Tumorzinzidenz und Genotoxizität von inhalativer Ozonexposition
(signifikante Anstiege im Vergleich zur Kontrollgruppe fett gedruckt)

TEIL II

4.2 Auswirkungen der Ozon-Expositionen auf Flugpersonal

4.2.1 Ozonkonzentrationen während des Fluges in Flugzeugen ohne Ozonfilter

Seit 2000 erfolgte in 3 Studien die Messung von Ozonkonzentrationen in Flugzeugen ohne Ozonfilter (160-162). Spengler et al. 2004 eruierten die Ozonkonzentrationen bei insgesamt 106 US-amerikanischen Inland- und Überseeflügen. Die mittlere Konzentration während eines Fluges lag dabei -abhängig vom Flugzeugtyp- zwischen 0,001 und 0,056 ppm. Elf Flüge verzeichneten Konzentrationen von über 0,120 ppm, die maximale Konzentration aller Flüge wurde bei 0,122 ppm verzeichnet.

Bhangar et al. 2008 untersuchten bei 46 US-amerikanischen Inlandsflügen auftretende Ozonwerte. Das arithmetische Mittel der Gesamtexposition eines Fluges lag hierbei bei 0,013 ppm, das arithmetische Mittel der maximalen 1-Stunden-Konzentration bei 0,029 ppm. Das jeweilige 95%-Perzentil betrug 0,10 ppm respektive 0,150 ppm. Der höchste 1-Stunden-Peakwert wurde bei 0,250 ppm gemessen.

Die dritte, aktuelle Studie von 2013 enthält keine Angaben bezüglich der Anzahl von Einzelflügen mit den Maschinentypen Boeing 737 und 757 ohne Ozonkonverter. Die durchschnittlichen Ozonkonzentrationen, auf den Gesamtflug gemittelt, lagen bei 0,015 bzw. 0,025 ppm, die jeweiligen 75%-Quartile bei 0,030 respektive 0,070 ppm. Die gemittelten Spitzenexpositionen erreichten 0,040 bzw. 0,070 ppm, mit 75%-Quartilen von 0,060 und 0,080 ppm.

Diese Messwerte aus der Literatur entsprechen somit den von Lufthansa zur Verfügung gestellten Messdaten, die zusammengefasst mittlere Konzentrationen von 0,050 ppm und einen maximalen gemittelten 1-Stunden-Wert von 0,210 ppm ergaben.

4.2.2 Anwendung der quantitativen Analyse des systematischen Reviews auf den Flugverkehr

Auf Basis der ermittelten Ozonkonzentrationen im Flugverkehr liegen nach der quantitativen Datenanalyse die zu erwartenden Reaktionen von FEV_1 in der Regel unter 5 %, für die FVC wären geringfügig höhere Reaktionen zu erwarten. Legt man den maximalen gemittelten 1-Stunden-Wert von 0,210 ppm als realistische Maximalexposition zu Grunde, berechnet sich ein theoretischer Abfall des FEV_1 von 6,3% und des FVC von 6,6%. Die Variationsbreite

wiederholter Messungen der Lungenfunktion liegt durch mitarbeits- und biologisch bedingte Schwankungen gleichfalls bei 5%. Klinisch relevante und subjektiv wahrnehmbare Änderungen sind allerdings erst ab einer Größenordnung von 10% zu erwarten. Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass in unserem statistischen Ansatz die Stärke der Reaktionen eher überschätzt als unterschätzt worden ist. Der Vergleich der Analyse von Gruppe 0 (Kern) sowie der Ergebnisse nach Hinzunahme weiterer ebenfalls immer noch hochwertiger, verwertbarer Studien zeigt, dass bei Vergrößerung des Datensatzes die erwarteten Effekte deutlich abnehmen.

Da repetitive Ozongaben eher auf einen adaptiven Effekt mit verminderter Lungenfunktionseinschränkung und abnehmenden Symptomen hindeuten, ist bei mehrstündigen oder bei über mehreren Tagen anhaltenden Flügen keine stärkere akute Reaktion durch Kumulation zu erwarten.

4.2.3 Empfehlungen für den Arbeitsschutz von fliegendem Personal bezüglich der Ozonexposition

Aus der quantitativen Analyse und Metaregression ist in Zusammenschau mit den zu erwartenden Ozonkonzentrationen keine grundsätzliche Gefährdung im Sinne von relevanten Einschränkungen der Lungenfunktion abzuleiten.

Die aus den Studien extrahierten Daten lassen jedoch keine verlässliche Prädiktion auf individueller Ebene zu. Aufgrund der Variabilität von subjektiven Symptomen können, gerade bei Suszeptibilität oder zusätzlich vorliegenden Atemwegserkrankungen, Zusammenhänge zwischen einer Ozonexposition und berichteten Beschwerden nicht völlig ausgeschlossen werden. Im Einzelfall wird jedoch ein Kausalzusammenhang zwischen berichteten Symptomen und einer Ozonexposition nach aller Wahrscheinlichkeit nicht verlässlich zu belegen sein, da Betroffene eventuell einer Mischexposition ausgesetzt sind und auch Faktoren wie geringgradige Hypoxie, geringe Luftfeuchte, Zeitverschiebung, Arbeitsbelastung, Schlafmangel und weitere Stressoren zu unspezifischen Beschwerden führen können.

Jeder Mitarbeiter mit respiratorischen und nicht-respiratorischen Symptomen sollte einer eingehenden ärztlichen Untersuchung unterzogen werden und die Ursache der Beschwerden eruiert werden. Bestehen respiratorische Symptome als möglicher Hinweis auf eine obstruktive Atemwegserkrankung oder bronchialen Hyperreagibilität, so sollten diese nach

den aktuellen Leitlinien diagnostiziert und wenn nötig stadiengerecht therapiert werden. Risikofaktoren wie Nikotinkonsum sollten eliminiert und auslösende Allergene einer obstruktiven Atemwegserkrankung identifiziert werden. Mögliche sinnvolle und leicht umzusetzende präventive Maßnahmen bei Mitarbeitern mit akuten Beschwerden wie trockene Nasen- und Rachenschleimhäute oder Augen könnten nach ärztlicher Abklärung und Ausschluss anderer Ursachen eine Befeuchtung der Schleimhäute mit Meersalznasenspray und Augentropfen als Tränenersatz darstellen.

Wenngleich die Ableitung eines gesundheitsbasierten Grenzwerts nicht Fragestellung dieser Arbeit ist, wären die Ergebnisse grundsätzlich mit dem früheren MAK-Wert von 0,10 ppm kompatibel und entsprächen gleichzeitig auch der US-Empfehlung von der „Federal Aviation Administration“ aus 2002, die besagt, dass die mittlere Ozonkonzentration in Flugzeugen bezogen auf den Gesamtflug nicht den Wert von 0,10 ppm und der maximale 1-Stunden-Peakwert nicht den Wert von 0,25 ppm überschreiten sollte (163).

4.3 Ausblick

Langfristig ist der Einsatz von Ozonfiltern in allen Flotten der Lufthansa AG geplant. Derzeit sind diese vor allem im Frachtbereich noch nicht durchgängig im Einsatz. Der Einsatz ist sinnvoll, um einzelne vermehrt susceptible Individuen zu schützen. Auch bei noch nicht abzusehenden Langzeitwirkungen von Ozon erscheint eine Minimierung der Ozonexposition als präventive Maßnahme sinnvoll.

Künftig sind aus unserer Sicht weitere Untersuchungen bezüglich der Langzeitwirkung von Ozon und dessen Reaktionsprodukten sinnvoll. Auch erscheint ein mehrfaches Monitoring der auftretenden Ozonkonzentrationen bei mehreren verschiedenen Flugrouten sinnvoll, um einzelne erhöhte Peak-Konzentrationen zu erfassen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung hatte das Ziel, eine Übersicht über die in der Literatur berichteten funktionellen Antworten des Menschen auf die Einatmung von Ozon zu leisten. Sie geht auf eine Kooperation mit LH Cargo zurück, der eine anwendungsbezogene Fragestellung zugrunde lag. Hierbei waren epidemiologische Beobachtungen sowohl zu Kurzzeit- als auch zu Langzeiteffekten ausgeklammert, da es nicht möglich ist, unter epidemiologischen Bedingungen die Effekte von Ozon von denen anderer Einflussgrößen derart zu trennen, dass verlässliche quantitative Aussagen über eine alleinige Ozonexposition möglich sind. Aus diesem Grund wurden nur experimentelle Studien herangezogen, in denen die beobachteten Effekte ausschließlich auf Ozon zurückzuführen waren.

Von diesen Effekten sind diejenigen auf die Lungenfunktion, speziell auf die Spirometrie, besonders bedeutsam, da sie mittels normierter Methodik messbar und zwischen den Studien vergleichbar sind. Für Symptomen-Scores, die Bestimmung der Überempfindlichkeit der Atemwege oder die Erfassung entzündlicher Reaktionen in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit oder im induzierten Sputum ist die Vergleichbarkeit wegen der Unterschiede in den verwendeten Skalen und Methoden sehr eingeschränkt. Auch sind andere als spirometrische Kenngrößen der Lungenfunktion nur in Ausnahmefällen verfügbar. Aus diesem Grunde wurden das forciert-expiratorische Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) sowie die forcierte Vitalkapazität (FVC) als Bewertungsgrößen gewählt.

Gemäß den Leitlinien eines Systematic Review und einer Meta-Analyse wurden mittels dokumentierter Suchstrategien in einer Literaturrecherche publizierte Studien gesucht, in denen kontrollierte experimentelle Expositionen von Probanden erfolgt waren. Der Prozess der Auswahl von Studien und Extraktion von Daten wurde wie vorgeschrieben von einer zweiten Person kontrolliert. Unter den Studien wurden diejenigen gewählt, die Angaben zur Lungenfunktionsreaktion sowie zur Charakterisierung der Ozonexpositionen und der Probanden enthielten. Diese Angaben wurden daraufhin geprüft, ob sie Ozonkonzentration, Expositions- und Belastungsdauer sowie die auf die Körperoberfläche normierte Minutenventilation umfassten. Ferner waren die mittlere prozentuale Lungenfunktionsreaktion bezüglich FEV₁ und FVC sowie die Standardabweichungen bzw. Standardfehler dieser Messgrößen gefordert. Darüber hinaus sollten die Studien Daten zu den Probanden enthalten, die es erlaubten festzustellen, ob diese als Ausgangswerte eine normale Lungenfunktion aufwiesen. Nur Expositionen von gesunden Probanden wurden

eingeschlossen. Diese Studien bildeten als Studien der höchsten Qualität die Gruppe 0 („Kern“ der Analyse). Studien, in denen die genannten Kenngrößen mit mehr oder weniger großer Verlässlichkeit aus anderen Angaben abgeleitet werden konnten bzw. nicht eruierbar waren oder die Probanden mit einem Alter größer als 60 Jahre umfassten, wurden sukzessive weiteren Gruppen („Schalen“ um den „Kern“) in der Nummerierung 1, 2, 4a, 4b, 3, 5, 6 und 7 zugeordnet. Diese Studien wurden aufgenommen, um im Sinne einer Sensitivitätsanalyse prüfen zu können, ob die Hinzunahme von Studien um den qualitativ besonders hochwertigen Kern das Ergebnis wesentlich verändern würde. Wenn innerhalb einer publizierten Studie mehrere Expositionen beispielsweise gegenüber verschiedenen Konzentrationen von Ozon erfolgt waren, wurden diese Studien separat gezählt.

Insgesamt wurden auf diese Weise 223 Studien gefunden, welche in summa 4356 einzelne Expositionen an Probanden umfaßten; im Folgenden sind auch Substudien als Studien gezählt. Gruppe 0 umfasste 16 Studien, Gruppe 1 5 Studien, Gruppe 2 82 Studien, Gruppe 3 17 Studien, Gruppe 4a 19 Studien, Gruppe 4b 16 Studien, Gruppe 5 51 Studien, Gruppe 6 8 Studien und Gruppe 7 93 Probanden. Mit Hilfe von univariaten und multivariaten Standard-Regressionsanalysen wurden die Prädiktoren Ozonkonzentration, auf die Körperoberfläche normierte Minutenventilation sowie Gesamtdauer und ergometrische Belastungsdauer auf ihren Zusammenhang mit den mittleren prozentualen Änderungen von FEV₁ und FVC geprüft. Hierbei ergaben sich die Ozonkonzentration als der stärkste und die Minutenventilation (normiert auf die Körperoberfläche BSA) als der zweitstärkste Prädiktor. Um bei einem Umfang der Gruppe 0 von n=16 zu verlässlichen Aussagen zu gelangen, wurde die Dosisleistung, d.h. das Produkt aus Konzentration und normierter Minutenventilation, als Hauptprädiktor einer Lungenfunktionsantwort eingeführt. Dieser Prädiktor erlaubte es, auch eine niedrige Minutenventilation mit der Konzentration plausibel zu kombinieren. Dies war erforderlich, da in fast allen Studien Angaben zur Ruheventilation sowie den Effekten einer Ruheventilation fehlten. Die Analysen wurden durch Meta-Regressionen ergänzt, in denen die Studien gemäß Fallzahl und Streuung gewichtet waren; jedoch waren die Ergebnisse von denen der Standard-Regressionsanalysen nicht wesentlich verschieden.

Die erhaltenen Gleichungen wurden sodann auf Ozonkonzentrationen angewendet, die während einer Reihe von Flügen der LH Cargo in den Flugzeugen gemessen worden waren. Hierbei wurden eine Ruheventilationsrate von 5 L/min/BSA und alternativ eine leicht erhöhte Ventilationsrate von 10 L/min/BSA angenommen. Auf diese Weise sollte ermittelt werden, welche mittleren Lungenfunktionsreaktionen beim Flugpersonal zu erwarten wären, wenn

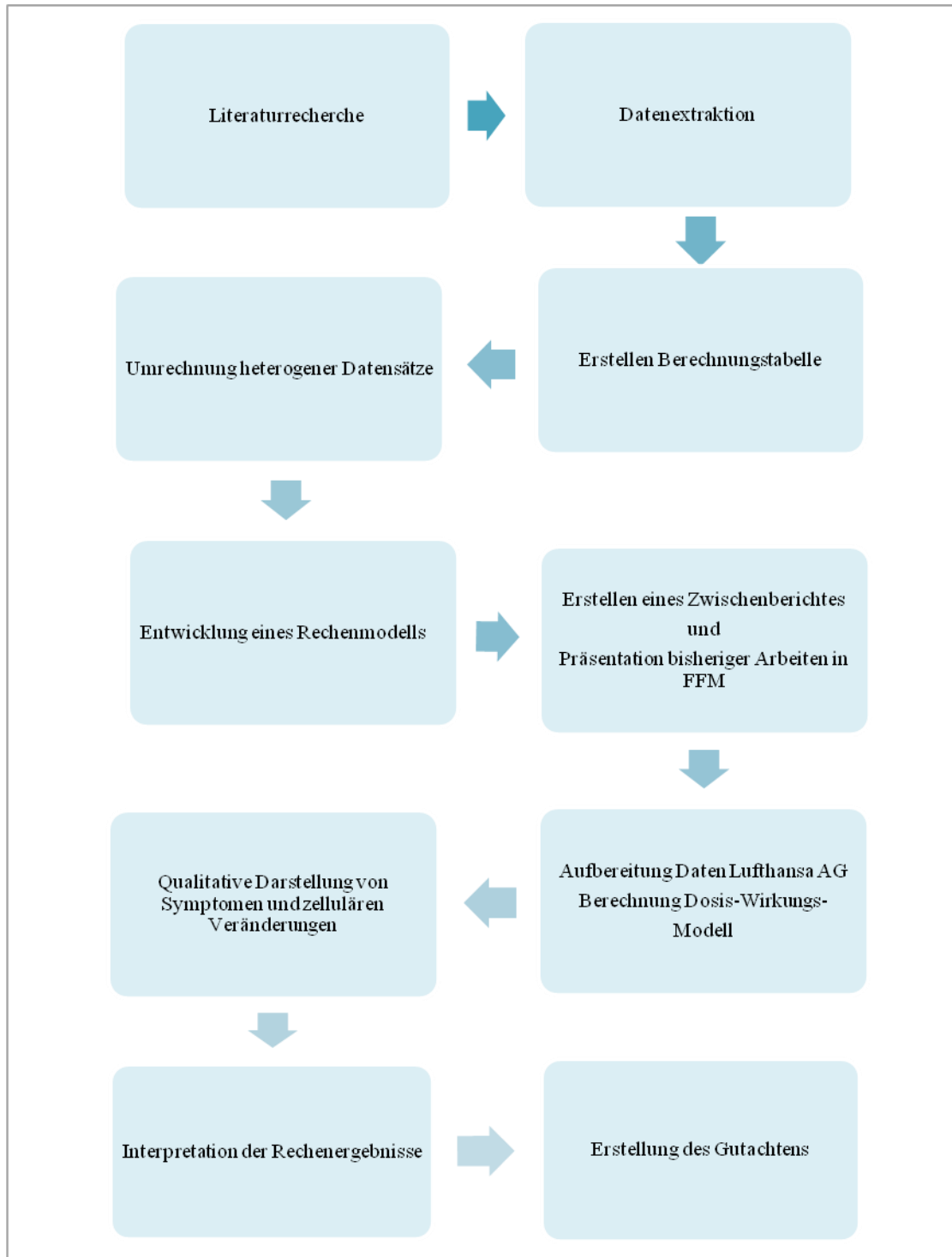
Flugzeuge ohne Ozonkonverter benutzt wurden. Diese Abschätzung war insofern hypothetisch, als Daten im Bereich der niedrigen Ventilationsraten in der Literatur praktisch fehlen; dies war einer der Gründe, das Konstrukt der Dosisleistung zu wählen. Es zeigte sich, dass die erwartbaren Reaktionen von FEV₁ und FVC in der Regel unter 5% lagen. Diese Abschätzung stellt die obere Grenze dar, da die Regressionsanalysen dann, wenn man sie ohne Achsenabschnitt durchführte, zu niedrigeren Werten im Bereich von in der Regel 1-2% führten. Leider erlaubten die vorhandenen Daten nicht, verschiedene statistische Ansätze gegeneinander zu testen, dazu waren entweder die Anzahl der Studien zu gering oder die Studien zu heterogen. Auch ließen sich aufgrund des Mangels an Daten einzelner Probanden sowie des zweifelsfrei bestehenden Bias bei der Auswahl der Probanden für die Studien keine Vertrauensbereiche für erwartbare maximale Reaktionen einzelner Personen glaubwürdig berechnen. Die errechneten mittleren erwartbaren Reaktionen lagen jedoch in dem Bereich der Streuung wiederholter Messungen. Sie sind als klinisch unbedenklich zu erachten, insbesondere bei atemwegsgesunden Personen. Zusätzlich weisen Studien mit repetitiven Expositionen auf einen Adaptationseffekt hin, die spirometrisch messbaren Veränderungen der Lungenfunktionsparameter waren nach mehreren kurz hintereinander durchgeführten Expositionen geringer als nach der ersten Exposition.

Über diese quantitativen Analysen hinaus wurden jeweils zusammenfassend die Symptome sowie die zellulären Effekte nach kontrollierter Ozonexposition beschrieben. Hierfür war eine quantitative Auswertung im Sinne einer Meta-Analyse nicht möglich. Gleiches galt für die Einschätzung eines Langzeit-Risikos einschließlich eines Tumorrisikos. Alle verfügbaren Daten lassen jedoch den Schluss zu, dass diese Risiken nicht durch Daten am Menschen verlässlich belegbar sind.

Die vorliegende Arbeit leistete somit die Aufgabe, die international verfügbare Literatur zu den Reaktionen auf Ozon auf dem aktuellen Stand aufzuarbeiten und hinsichtlich der spirometrischen Reaktionen quantitativ zu analysieren. Darüber hinaus wurde neben der Analyse der Zusammenhänge mit Expositionscharakteristika eine Abschätzung geleistet, welche Reaktionen der Lungenfunktion bei Expositionen in hochfliegenden Flugzeugen ohne Ozonkonverter zu erwarten sind. Diese Daten sollten zur evidenzgestützten Bewertung von Gesundheitsrisiken für das fliegende Personal von Bedeutung sein.

6 Anhang

6.1 Flowchart Literaturrecherche



6.2 Zeitlicher Ablaufplan

Juli 2011	Mündliche Vergabe eines Auftrages zur Erstellung eines medizinisch-wissenschaftlichen Gutachtens bezüglich der gesundheitlichen Auswirkungen von O ₃ bei Angestellten im Flugverkehr an das Institut für Arbeits-, Umwelt- und Sozialmedizin München durch die Lufthansa AG Frankfurt a. Main. Vergabe des Themas unter Supervision von Fachpersonal im Rahmen eines Promotionsvorhabens (Systematischer Review mit Meta-Analyse).
August 2011	Klärung der Zielsetzung durch die Arbeitsgruppe. Definition der Suchkriterien. Besprechung der Vorgehensweise mit Erstellung eines Arbeitsplanes. Beginn Einlesen in die Thematik.
September 2011	Weiterführendes Einlesen in die Thematik. Beginn Systematische Literatursuche in Medline, Google Scholar, Elektron. Zeitschriftenbibliothek Regensburg.
Oktober 2011- November 2011	Weiterführung der Schlagwortsuche in den genannten Datenbanken. Bestellung nicht frei zugänglicher Literatur über den Literaturlieferdienst Subito.
Dezember 2011 – Januar 2012	Sichtung bis dato erhaltener Literatur. Exklusion nicht verwertbarer Studien. Problembesprechung zur Handhabung von Studien mit unvollständigen Datensätzen. Beschaffung geeigneter Referenztabellen.
Februar 2012- April 2012	Beginn Datenextraktion in Gesamttabelle. Erste Projektbesprechung mit Lufthansa Cargo AG in FFM. Weitere Planung des Projektes mit Definition weiterer Anforderungen an das Gutachten.
Juni 2012 – Mitte August 2012	Definition Kriterien Berechnungstabelle. Umrechnung des heterogenen Datensatzes. Erstellung einer Berechnungstabelle.

Ende August 2012 – Ende September 2012	Unfallbedingte Pause mit begrenzter Arbeitsfähigkeit.
Oktober 2012	Erstellung eines schriftlichen Zwischenberichtes. Besprechung der bisherigen Ergebnisse mit Lufthansa AG in FFM.
November 2012- Ende Dezember 2012	Fertigstellung der Berechnungstabelle. Entwicklung eines Berechnungsmodells. Qualitative Datenextraktion von zellulären Veränderungen und Symptomen nach O ₃ -Inhalation.
Januar 2013	Anforderung Ozonmessdaten Lufthansa AG Cargo und Passage. Aufbereitung der Daten zur Berechnung. Beginn Erstellung Endgutachten.
Februar 2013	Präsentation bisheriger Ergebnisse sowie des Rechenmodells bei Lufthansa AG FFM.
März 2013 – Mai 2013	Interpretation der Ergebnisse. Fertigstellung des Gutachtens.
Juni 2013	Abschlusspräsentation bei Lufthansa AG FFM. Einreichen der Dissertationsschrift.

6.3 Referenztabellen

6.3.1 Spirometrieformel nach Quanjer 1993

Quelle in Anlehnung an:

Quanjer, P.H., et al., Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl, 1993. 16: p. 5-40.

Bei der Durchführung der Dateneextraktion und Berechnung der spirometrischen Sollwerte lagen die derzeit gültigen Formeln von Quanjer 2013 noch nicht vor. Daher wurden die bis dato gültigen Formeln von 1993 verwendet.

6.3.2 Mikrozensus Deutschland 2009

Quelle:

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile

6.3.3 NHANES-National Health and Nutrition Survey USA 2004

Quelle:

http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes2003-2004/nhanes03_04.htm

6.3.4 Formel zur Berechnung der Körperoberfläche

Zur Berechnung der Körperoberfläche wurde die Formel nach DuBois in Anlehnung an

DuBois D., DuBois EF., Nutrition 1989 Sep-Oct; 5(5):303-11, discussion 312-3

verwendet:

$$BSA \text{ (m}^2\text{)} = 0.20247 \times \text{Height(m)}^{0.725} \times \text{Weight(kg)}^{0.425}$$

Zur vereinfachten Handhabung wurden die Werte von Größe und Gewicht in den automatischen Kalkulator der Website <http://www.halls.md/body-surface-area/bsa.htm> eingefügt.

6.4 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AGW	Arbeitsplatzgrenzwert
ArbSchG	Arbeitsschutzgesetz
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BGV	Berufsgenossenschaft für Transport und Verkehrswissenschaft
BMA	Bundesministerium für Arbeit und Soziales
bsl	Baseline, Ausgangswert
BSA	Body surface area, Körperoberfläche KOF
BW	Bronchial wash (erste Fraktion der Lavageflüssigkeit)
CA	clean air
calc	engl.: calculated, berechnet
calc from chart	aus Tabelle berechnet
calc from ref	aus Referenzdaten berechnet

CE	continuous exercise, dauernde Bewegung
conc	engl.: concentration, Konzentration
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
decr	engl.: decrement, Abfall, Absenkung
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
dur	engl.: duration, zeitliche Dauer
ELF	endothelial lining fluid, Flüssigkeitsfilm auf Atemwegsmukosa
exerc	engl.: exercise, ergometrische Belastung
FA	engl.: filtered air; gefilterte Raumluft ohne Schadstoffe
FEV ₁	Forcierte Einsekundenkapazität, Volumen das nach maximaler Inspiration binnen 1 s ausgeatmet werden kann
FVC	Forcierte Vitalkapazität, Volumen das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann
GefStoffV	Gefahrstoffverordnung
GSTM ₁ -Gen	Glutathion-S-Transferase-Mu-1-Gen
GSTP ₁ -Gen	Glutathion-S-Transferase-P-1-Gen

IE	intermittent exercise, Wechsel zwischen Ruhe- und Bewegungsphasen
IL	Interleukine
IS	Induziertes Sputum
KOF	Körperoberfläche
L/min	Einheit Ventilation pro Minute
L/min/KOF L/min/BSA	Minutenventilation normiert auf Körperoberfläche bzw. body surface area
LDH	Laktatdehydrogenase
LOPs	Lipid-Ozonierungsprodukte, Reaktionsprodukte bei Kontakt von O ₃ mit biolog. Materialien
macs	engl.: macrophages, Makrophagen
MAK-Wert	Maximale Arbeitsplatzkonzentration, frühere Bezeichnung des AGW
MD	multiday i.e. mehrtägige Expositionen
NAL	Nasale Lavage
NO _x	Stickstoffverbindungen
NQO ₁ -Gen	NAD(P)H-Dehydrogenase-Gen
O*	(aktiviertes) Sauerstoffatom

O ₂	Sauerstoffmolekül
O ₃	Abkürzung Ozonmolekül
OSS	overall symptom severity, Score für Gesamtschwere der Symptome
PA	purified air, gefilterte Raumluft
PDI	pain on deep inspiration, Schmerzen bei tiefer Einatmung
PMN	polymorphonuclear leukocytes, Neutrophile Granulozyten
pep	postexpositionell, nach Ozongabe
ppb	parts per billion (Milliardstelvolumenanteil; 10 ⁻⁹)
ppm	parts per million (Millionstelvolumenanteil; 10 ⁻⁶)
prep	präexpositionell, vor Ozongabe
ref	engl.: reference, Referenzdatenpunkt
RSS	respiratory symptom score, Gesamtscore für atemwegsassoziierte Symptome
SD	standard deviation, Standardabweichung der Messwerte
SEM	standard error of mean, Standardfehler (Standardabweichung des Mittelwertes)

sign.	engl.: significant(ly), statistisch signifikant
SO ₂	Schwefeldioxid
SOB	shortness of breath, Kurzatmigkeit
sRaw	specific airway resistance, spezifischer Atemwegswiderstand im Ganzkörperplethysmographen
Tiffeneau- Index	Verhältnis FEV ₁ /FVC
TNF	Tumornekrosefaktor (Entzündungsmarker)
TOP-Prinzip	Möglichkeit zur Verbesserung des Arbeitsschutzes in absteigender Reihenfolge (technisch, organisatorisch, personell)
TRGS	Technische Regeln für Gefahrstoffe
TSS	total symptom severity, Score für den Schweregrad aller verspürten Symptome
VE _{ex}	ventilation during exercise, Minutenventilation bei Belastung
VE _{rest}	Ventilation rest, Minutenventilation in Ruhe
VO _{2 max}	Maximale Sauerstoffaufnahme
VOCs	Volatile organic compounds, Flüchtige Kohlenwasserstoffe
Δ FEV ₁ bzw. Δ FVC	Differenz (Delta) der jeweiligen Parameter vor versus nach O ₃ -Inhalation

6.5 Einteilung der Studien in verschiedene Gruppen

Gruppe 0 (Kern):

Alle oben genannten, für die Berechnung notwendigen Parameter vollständig vorhanden. Zuhilfenahme von Referenzdaten nicht notwendig.

Gruppe 1:

Altersangabe fehlend und/oder Geschlechtsangabe und BSA gleichzeitig fehlend. Und/oder Minutenventilation während Belastung (VE_{ex}) nicht normiert pro KOF gegeben. KOF aus Referenzdaten ermittelt. Und/oder Ausgangswerte FEV_1 und FVC in L bzw. % Soll nicht vorhanden. Restliche zur Berechnung notwendige Parameter vorhanden oder aus der Studie errechenbar.

Gruppe 2:

Δ von FEV_1 und FVC postexpositionell gegeben bzw. errechenbar, aber SD und/oder SEM nicht gegeben bzw. nicht errechenbar. Restliche zur Berechnung notwendige Parameter vorhanden oder aus der Studie errechenbar.

Gruppe 3:

Δ von FEV₁ und FVC postexpositionell gegeben bzw. errechenbar inkl. SD und/oder SEM. Und/oder keine verlässliche Angabe der Minutenventilation gegeben. Sie wurden nicht in die Prädiktionsanalyse einbezogen, da keine Dosisleistung errechenbar.

Gruppe 4a:

FVC postexpositionell gegeben, aber FEV₁ inkl. SD und/oder SEM gegeben. Restliche zur Berechnung notwendige Parameter vorhanden oder aus der Studie errechenbar.

Gruppe 4b:

FVC postexpositionell nicht gegeben, FEV₁ ohne SD und/oder SEM gegeben. Restliche zur Berechnung notwendige Parameter vorhanden oder aus der Studie errechenbar.

Gruppe 5:

Mehrere Expositionen hintereinander erfolgt, Abstand von ≥ 7 Tagen zur Minimierung von Überlappungseffekten nicht eingehalten oder nicht zuverlässig angegeben. Restliche zur Berechnung notwendige Parameter vorhanden oder aus der Studie errechenbar. Sie wurden nicht in die Prädiktionsanalyse einbezogen, da Gedächtniseffekte nicht auszuschließen sind.

Gruppe 6:

Studien mit Angaben in Median und Interquartilsabstand. Diese Angaben sind schwerlich auf die Parameter Mittelwert und Standardabweichung zu bringen. Sie wurden nicht in die Prädiktionsanalyse einbezogen.

Gruppe 7:

Alter der Probanden ≥ 60 Jahre. Diese Studien wurden separiert, da es Hinweise auf altersassoziierte Veränderungen der Reaktion auf Ozon gibt. Sie wurden nicht in die Prädiktionsanalyse einbezogen.

6.6 Auszug aus den Tabellen

6.6.1 Hauptdatentabelle

Die folgenden Seiten zeigen einen Auszug der Hauptdatentabelle. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Tabellen auf mehrere Seiten verteilt.

Folgende Abkürzungen, die auch im Abkürzungsverzeichnis genannt sind, wurden in den Tabellen verwendet:

- ch=chamber, Kammerexposition
- fm=face-mask, Gesichtsmaske
- mp=mouthpiece, Mundstück
- decr=decrement, Abfall
- post=postexpositionell, nach Ozoninhalation
- tot=total
- conc=concentration
- %pred=percent of predicted value (%Normwert)

author	reference	VE/BSA exerc (L/min/BSA)	exp facility 1=chamber 2=fm 3=mouthpiece 4=room 5=unknown/ other	FEV₁ % post mean decr	FEV₁ % post SD decr	FEV₁ % post SEM decr	FVC % post mean decr	FVC % post SD decr	FVC₁ % post SD decr
Adams WC	(49)	25,41	3	23,90	10,4	4,25	13,50	7,60	3,10
Aris RM	(50)	25,00	1	18,60	13,70	1,69	14,60	10,20	1,26
Bennett WD	(51)	20,00	1	15,90	11,1	1,00	10,50	8,50	0,77
Bennett WD	(51)	20,00	1	16,40	10,8	1,25	12,20	9,00	1,04
Brookes KA	(52)	29,85	3	5,02	11,90	3,07	3,65	7,36	1,90
Brookes KA	(52)	29,85	3	14,40	12,50	3,23	9,59	8,81	2,27
Frank R	(53)	20,36	1	6,50	8,08	2,86	5,50	8,08	2,86
Folinsbee LJ	(164)	21,85	1	13,00	15,40	4,87	8,30	6,20	1,96
Hazucha M	(54)	30,93	1	17,60	12,65	4,00	14,00	11,70	3,70
Kim CS	(48)	18,25	1	0,86	0,12	0,62	1,26	2,70	0,52
Kim CS	(48)	21,47	1	2,43	0,13	0,74	3,22	3,22	0,57
Adams WC	(55)	22,00	1	4,72	8,65	1,58	4,46	7,26	1,33
Adams WC	(55)	21,96	1	1,51	4,24	0,77	0,89	3,12	0,5

Auszug aus den Tabellen

Chatham MD	(56)	34,28	1	20,70	10,50	3,50	14,10	7,50	2,50
Weinmann GG	(57)	27,40	1	16,00	13,6	1,7	11,80	10,4	1,3

6.6.2 Berechnungstabelle Gruppe 1

author	reference	group nr.	n total	age mean years	conc ppm	dur tot min	dur rest min	dur exerc min	VE/BSA rest
Que LG	(165)	1	138	22,50	0,22	135,00	75,00	60,00	
Hazbun ME	(166)	1	7	24,70	0,25	60,00	0,00	60,00	
Horstmann D	(167)	1	13	26,50	0,16	455,00	105,00	350,00	
Weinmann GG	(168)	1	8	25,12	0,35	130,00	70,00	60,00	

author	reference	VE/BSA exerc (L/min/BSA)	exp facility 1=chamber 2=fm 3=mouthpiece 4=room 5=unknown/ other	FEV₁ % post mean decr	FEV₁ % post SD decr	FEV₁ % post SEM decr	FVC % post mean decr	FVC % post SD decr	FVC % post SEM decr
Que LG	(165)	15,02	4	8,80	9,28	0,79	7,18	7,52	0,64
Hazbun ME	(166)	30,00	1	12,57	5,03	1,90	10,70	3,17	1,20
Horstmann D	(167)	15,30	1	8,60	6,85	1,90	8,30	6,49	1,80
Weinmann GG	(168)	24,75	1	16,20	16,69	5,90	11,80	15,27	5,40

Zur erleichterten Darstellung der oft sehr umfangreichen Tabellen wurden einige Parameter in der Gruppe 1 in dieser Tabelle weggelassen. Alle Studienteilnehmer der Gruppe 1 waren gesund und hatten Lungenfunktionswerte von $FEV_1 \geq 80\%$ vom Soll. Alle Expositionen fanden in einer Kammer statt, bei keiner der Studien war eine Angabe zur Ruheventilation enthalten.

6.6.3 Berechnungstabelle Gruppe 2

author	reference	n total	age mean years	conc ppm	dur tot min	dur rest min	dur exerc min	VE/ BSA rest	VE/ BSA exerc
Alexis NE	(169)	17	26,40	0,25	180,00	90,00	90,00		12,50
Alexis NE	(17)	16	24,50	0,40	120,00	60,00	60,00		18,32
Alexis NE	(17)	19	23,80	0,40	120,00	60,00	60,00		19,55
Alfaro MF	(170)	4	23,70	0,35	60,00	0,00	60,00		30,70
Alfaro MF	(170)	4	22,00	0,35	60,00	0,00	60,00		29,01
Aris RM	(171)	10	28,80	0,20	240,00	40,00	200,00		20,83
Balmes JR	(76)	12	29,00	0,20	240,00	40,00	200,00		25,00
Balmes JR	(76)	8	27,00	0,20	240,00	40,00	200,00		25,00
Basha MA	(69)	5	31,50	0,20	360,00	180,00	180,00		14,07
Bedi JF	(172)	9	22,20	0,40	120,00	60,00	60,00		15,54
Bedi JF	(81)	8	22,20	0,40	120,00	60,00	60,00		16,30
Bedi JF	(173)	6	21,20	0,45	110,00	50,00	60,00		11,17
Biller H	(174)	14	33,10	0,25	180,00	90,00	90,00		20,00

Christian DL	(83)	15	29,10	0,20	240,00	120,00	120,00		25,00
Christian DL	(83)	15	29,10	0,20	240,00	120,00	120,00		25,00
Devlin RB	(99)	8	26,50	0,40	120,00	60,00	60,00		34,74
Fahy JV	(175)	10	30,00	0,40	120,00	60,00	60,00		20,37
Folinsbee LJ	(123)	22	23,60	0,30	120,00	30,00	90,00		19,69
Folinsbee LJ	(138)	17	25,40	0,12	360,00	60,00	300,00		20,00
Folinsbee LJ	(138)	15	25,40	0,16	240,00	40,00	200,00		20,00
Folinsbee LJ	(30)	10	22,70	0,20	120,00	0,00	120,00		15,71
Folinsbee LJ	(30)	8	21,30	0,50	120,00	0,00	120,00		15,96
Folinsbee LJ	(30)	8	21,40	0,35	120,00	0,00	120,00		15,46
Fox SD	(176)	9	26,90	0,30	60,00	0,00	60,00		29,24
Fox SD	(176)	9	26,90	0,30	60,00	0,00	60,00		29,24
Frampton MW	(131)	30	28,50	0,08	180,00	120,00	60,00	3,95	19,28
Frampton MW	(131)	30	28,50	0,12	180,00	120,00	60,00	3,95	19,28
Frampton MW	(131)	30	28,50	0,18	180,00	120,00	60,00	3,95	19,28
Gerrity TR	(177)	15	26,00	0,40	60,00	0,00	60,00		20,00
Gerrity TR	(178)	20	24,00	0,40	60,00	0,00	60,00		20,00

Gong H	(179)	6	50,00	0,30	180,00	90,00	90,00		16,84
Gong H	(180)	45	45,00	0,40	120,00	60,00	60,00		15,96
Hackney JD	(134)	8	21,40	0,35	120,00	0,00	120,00		15,46
Hazucha M	(58)	23	25,90	0,12	480,00	240,00	240,00		20,00
Hazucha M	(181)	21	22,94	0,30	120,00	60,00	60,00		22,98
Hernandez ML	(21)	25	23,70	0,40	120,00	60,00	60,00		19,34
Hernandez ML	(21)	14	25,20	0,40	120,00	60,00	60,00		17,79
Hernandez ML	(33)	15	25,30	0,40	120,00	60,00	60,00		18,62
Horstmann D	(79)	22	24,60	0,08	360,00	60,00	300,00		20,10
Horstmann D	(79)	22	24,60	0,10	360,00	60,00	300,00		19,74
Horstmann D	(79)	22	24,60	0,12	360,00	60,00	300,00		19,74
Horvarth SM	(66)	24	20,60	0,20	125,00	65,00	60,00		15,22
Horvath SM	(135)	13	21,60	0,25	120,00	120,00	0,00	4,51	
Horvath SM	(135)	13	21,60	0,50	120,00	120,00	0,00	4,29	
Horvath SM	(135)	13	21,60	0,75	120,00	120,00	0,00	4,23	
Horvath SM	(135)	5	22,00	0,50	120,00	120,00	0,00	4,88	
Horvath SM	(135)	5	22,00	0,75	120,00	120,00	0,00	4,81	

Horvath SM	(182)	9	23,30	0,25	120,00	60,00	60,00		16,67
Hynes B	(183)	10	21,40	0,40	30,00	0,00	30,00		17,14
Hynes B	(183)	10	21,40	0,40	30,00	0,00	30,00		17,14
Hynes B	(183)	7	22,18	0,40	30,00	0,00	30,00		16,67
Hynes B	(183)	7	22,18	0,40	30,00	0,00	30,00		16,67
Jörres RA	(59)	10	23,00	0,25	150,00	60,00	90,00		16,05
Jörres RA	(59)	12	25,00	0,25	150,00	60,00	90,00		16,05
Kreit JW	(130)	9	22,78	0,40	120,00	60,00	60,00		29,08
Krishna MT	(184)	9	22,78	0,40	120,00	60,00	60,00		29,08
Kulle TJ	(185)	12	25,00	0,30	120,00	105,00	15,00		17,47
Kulle TJ	(67)	20	25,30	0,10	113,00	57,00	56,00		34,07
Kulle TJ	(67)	20	25,30	0,15	113,00	57,00	56,00		34,07
Kulle TJ	(67)	20	25,30	0,20	113,00	57,00	56,00		34,07
Kulle TJ	(67)	20	25,30	0,25	113,00	57,00	56,00		34,07
Kulle TJ	(47)	13	25,90	0,40	180,00	165,00	15,00		21,71
Kulle TJ	(47)	11	25,90	0,40	180,00	165,00	15,00		21,71
Linn WS	(186)	12	29,67	0,20	120,00	60,00	60,00		9,13

Linn WS	(186)	12	29,67	0,20	120,00	60,00	60,00		9,13
McDonnell WF	(12)	26	23,70	0,18	120,00	60,00	60,00		33,49
McKittrick T	(60)	12	24,30	0,30	60,00	0,00	60,00		31,91
McKittrick T	(60)	12	24,30	0,30	120,00	60,00	60,00		24,47
McKittrick T	(60)	12	24,30	0,30	120,00	60,00	60,00		24,47
Messineo TD	(187)	14	21,40	0,18	60,00	0,00	60,00		29,74
Messineo TD	(187)	14	21,40	0,30	60,00	0,00	60,00		29,74
Messineo TD	(187)	14	21,90	0,18	60,00	0,00	60,00		25,00
Messineo TD	(187)	14	21,90	0,30	60,00	0,00	60,00		25,00
Samet MJ	(188)	16	26,60	0,40	120,00	60,00	60,00		17,30
Samet MJ	(188)	15	26,90	0,40	120,00	60,00	60,00		18,60
Schelegle ES	(189)	20	25,50	0,20	80,00	0,00	80,00		25,64
Schelegle ES	(189)	20	25,50	0,30	80,00	0,00	80,00		25,64
Schelegle ES	(189)	20	23,80	0,20	80,00	0,00	80,00		25,51
Schelegle ES	(189)	20	23,80	0,30	80,00	0,00	80,00		25,51
Schelegle ES	(11)	22	22,20	0,30	65,00	15,00	50,00		30,00
Stenfors N	(190)	15	27,00	0,20	120,00	60,00	60,00		20,00

		exp facility 1=chamber 2=fm 3=mouthpiece 4=room 5=unknown/ other	FEV₁ % pred mean	FEV₁ % post mean decr	FEV₁ % post SD decr	FEV₁ % post SEM decr	FVC % pred mean	FVC % post SEM decr
author	reference							
Alexis NE	(169)	1	99,73	6,38			107,31	6,60
Alexis NE	(17)	1	99,74	13,00			99,77	10,00
Alexis NE	(17)	1	98,12	18,00			97,95	13,00
Alfaro MF	(170)	1	86,60	22,25			102,40	20,00
Alfaro MF	(170)	1	108,16	-0,91			109,63	5,45
Aris RM	(171)	1	95,63	11,56			98,69	8,83
Balmes JR	(76)	1	107,00	36,00	14,14	5,00	104,00	28,00
Basha MA	(69)	1	111,65	3,00			113,82	2,00
Bedi JF	(172)	1	104,40	7,03			112,69	4,37
Bedi JF	(81)	1	100,92	6,83			109,22	9,40
Bedi JF	(173)	1	91,47	13,21			94,32	9,68

Biller H	(174)	1	104,30	3,42			109,70	5,90
Christian DL	(83)	1	110,50	15,00			111,3	11,00
Christian DL	(83)	1	110,50	12,90			111,3	8,60
Devlin RB	(99)	1	100,00	12,65			100,00	10,59
Fahy JV	(175)	2	110,19	5,00			117,50	4,00
Folinsbee LJ	(123)	1	101,08	17,16			104,75	10,99
Folinsbee LJ	(138)	1	98,01	12,62			105,65	9,24
Folinsbee LJ	(138)	1	100,44	17,36			105,57	9,68
Folinsbee LJ	(30)	1	107,99	-2,80			113,64	0,80
Folinsbee LJ	(30)	1	105,83	7,26			102,79	3,73
Folinsbee LJ	(30)	1	107,69	8,16			113,06	5,28
Fox SD	(176)	3	86,50	17,30			104,84	11,79
Fox SD	(176)	3	104,91	13,10			107,26	10,78
Frampton MW	(131)	1	103,50	-1,05			108,29	2,12
Frampton MW	(131)	1	98,92	0,27			105,99	0,65
Frampton MW	(131)	1	102,16	-0,79			108,53	0,64
Gerrity TR	(177)	1	109,30	13,39			116,71	10,68

Gerrity TR	(178)	1	94,73	18,33			96,73	13,16
Gong H	(179)	1	104,99	6,15			103,76	4,54
Gong H	(180)	1	105,32	6,80			108,10	5,90
Hackney JD	(134)	1	102,93	14,96			102,04	28,54
Hazucha JD	(58)	1	102,48	4,74			97,13	3,59
Hazucha M	(181)	1	98,20	10,20			101,80	7,00
Hernandez ML	(21)	1	100	18,50			106,00	10,00
Hernandez ML	(21)	1	100	14,00			109,00	5,00
Hernandez ML	(33)	1	≥80	15,85			≥80	11,80
Horstmann D	(79)	1	103,42	7,00			97,47	4,90
Horstmann D	(79)	1	103,42	7,00			97,47	5,40
Horstmann D	(79)	1	103,42	12,30			97,47	9,40
Horvarth SM	(66)	1	100,21	21,11			101,09	17,30
Horvath SM	(66)	1	101,79	-0,50			114,51	100,00
Horvath SM	(66)	1	101,28	5,54			113,19	100,00
Horvath SM	(66)	1	102,55	13,43			113,41	100,00
Horvath SM	(66)	1	101,79	1,49			114,51	100,00

Horvath SM	(66)	1	101,28	8,51			113,19	100,00
Horvath SM	(135)	1	102,55	19,05			113,41	100,00
Horvath SM	(182)	1	109,00	-0,45			100,00	3,54
Hynes B	(183)	1	101,02	5,10			101,54	4,40
Hynes B	(183)	1	98,22	6,10			99,78	4,90
Hynes B	(183)	1	102,13	6,60			108,89	4,60
Hynes B	(183)	1	102,61	6,20			108,69	3,80
Jörres RA	(59)	5	109,38	15,12			110,38	14,97
Jörres RA	(59)	5	109,38	18,45			110,38	16,67
Kreit JW	(130)	1	86,80	13,21			116,4	9,39
Krishna MT	(184)	1	109,43	0,90			114,87	0,53
Kulle TJ	(185)	1	102,56	1,75			104,33	2,07
Kulle TJ	(67)	1	100,44	-1,09			101,86	0,37
Kulle TJ	(62)	1	100,44	0,66			101,86	1,29
Kulle TJ	(62)	1	100,44	3,25			101,86	3,67
Kulle TJ	(62)	1	100,44	6,71			101,86	7,13
Kulle TJ	(47)	1	99,76	5,56			100,00	3,68

Kulle TJ	(47)	1		5,99				4,21
Linn WS	(186)	1	98,33	0,48			93,76	1,41
Linn WS	(186)	1	88,16	-1,51			116,79	0,22
McDonnell WF	(12)	1	106,05	7,89			111,24	4,61
McKittrick T	(60)	1	91,86	17,73			94,25	12,80
McKittrick T	(60)	1	91,18	22,33			93,87	16,32
McKittrick T	(60)	1	92,87	23,36			95,98	19,96
Messineo TD	(187)	4	101,86	10,37			105,42	6,17
Messineo TD	(187)	4	100,93	22,15			104,88	14,99
Messineo TD	(187)	4	106,82	8,98			116,83	5,70
Messineo TD	(187)	4	105,30	25,66			114,86	27,76
Samet MJ	(188)	1	107,03	20,76			95,96	12,91
Samet MJ	(188)	1	102,78	15,54			109,16	11,79
Schelegle ES	(189)	1	89,71	-0,75			95,1	-1,19
Schelegle ES	(189)	1	88,59	2,87			98,02	2,77
Schelegle ES	(189)	1	95,39	15,40			100,74	12,11
Schelegle ES	(189)	1	95,18	28,80			100,74	2,77

Schelegle ES	(11)	1		24,48				19,87
Stenfors N	(190)	1	98,52	7,52			105,24	5,18

6.6.4 Berechnungstabelle Gruppe 3

author	reference	n total	age mean years	conc ppm	dur tot min	dur rest min	dur ex min	VE/ BSA rest	level exerc watts or L/min or L/min/BSA
Folinsbee LJ	(86)	7	21,80	0,21	60,00	0,00	60,00		53,58 watts
Hackney JD	(65)	6	40,30	0,50	150,00	90,00	60,00		150-200 watts
Hackney JD	(191)	18	23,90	0,50	135,00	75,00	60,00		200-400 watts
Krishna MT	(192)	9	27,60	0,20	120,00	60,00	60,00		30 L/min
Linn WS	(139)	15	32,00	0,12	390,00	90,00	300,00		19,09
McKenzie DC	(85)	3	26,30	0,34	60,00	0,00	60,00		100 L/min
Nightingale JA	(193)	15	31,10	0,40	120,00	40,00	80,00		50 watts
Silverman F	(13)	28	24,60	0,37	120,00	120,00	0,00		
Silverman F	(13)	28	24,60	0,50	120,00	120,00	0,00		
Silverman F	(13)	28	24,60	0,75	120,00	120,00	0,00		
Silverman F	(13)	28	24,60	0,37	120,00	60,00	60,00		18,85
Silverman F	(13)	28	24,60	0,50	120,00	60,00	60,00		18,85
Silverman F	(13)	28	24,60	0,75	120,00	60,00	60,00		18,85
Holz O	(105)	21	28,50	0,13	180,00	90,00	90,00	3,66	14,00

Auszug aus den Tabellen

Holz O	(105)	21	28,50	0,25	180,00	90,00	90,00	3,66	14,00
Weinmann GG	(194)	24	25,90	0,35	130,00	70,00	60,00		22,94
Ying RL	(195)	13	25,07	0,40	120,00	60,00	60,00		30,00

author	journal	exp facility 1=chamber 2=fm 3=mouthpiece 4=room 5=unknown/ other	FEV₁ % pred mean	FEV₁ % post mean decr	FEV₁ % post SD decr	FEV₁ % post SEM decr	FVC %pred mean	FVC post % mean decr	FVC % post SD decr	FVC % post SEM decr
Folinsbee LJ	(86)	1	112,30	14,80			111,73	6,80		
Hackney JD	(65)	5	100,75	2,24			96,47	2,13		
Hackney JD	(191)	1	83,49	6,13			117,21	6,34		
Krishna MT	(192)	2		1,90	5,60	1,87		2,40	4,9	1,63
Linn WS	(139)	1		1,71				1,85		
Mc Kenzie DC	(85)	1		5,17				6,27		
Nightingale JA	(193)	1	94,7	13,50			100,49	9,50		
Silverman F	(13)	1		-3,32			92,75	6,03		
Silverman F	(13)	1		3,32			93,58	7,74		
Silverman F	(13)	1		11,08			96,48	8,80		
Silverman F	(13)	1		4,71			103,73	5,59		
Silverman F	(13)	1		4,16			110,77	9,72		
Silverman F	(13)	1		10,53			107,87	14,91		

Auszug aus den Tabellen

Holz O	(105)	5	106	5,30						
Holz O	(105)	5	106	12,50				14,70		
Weinmann GG	(194)	1	98,30	21,20	15,68	3,20		16,20	15,68	3,20
Ying RL	(195)	3	97,10	20,70	27,04	7,50		20,50	12,26	3,40

6.6.5 Berechnungstabelle Gruppe 4a

author	reference	group nr.	n total	age mean years	conc ppm	dur tot min	dur rest min	dur exerc min	VE/BSA rest
Blomberg A	(196)	4a	22	24,00	0,20	120,00	60,00	60,00	
Frampton MW	(197)	4a	56	25,00	0,22	240,00	80,00	160,00	
Frampton MW	(197)	4a	34	28,00	0,22	240,00	80,00	160,00	
Graham DE	(96)	4a	10	26,50	0,40	120,00	60,00	60,00	
Hiltermann TJN	(106)	4a	6	29,00	0,40	120,00	60,00	60,00	
Holz O	(198)	4a	23	28,00	0,20	240,00	120,00	120,00	
Jörres RA	(104)	4a	23	27,90	0,20	240,00	120,00	120,00	
Jörres RA	(104)	4a	23	27,90	0,20	240,00	120,00	120,00	
Koren HS	(90)	4a	11	25,40	0,40	120,00	60,00	60,00	
Reeser WH	(199)	4a	60	22,60	0,25	60,00	0,00	60,00	
Seal E	(75)	4a	64	23,92	0,18	153,00	93,00	60,00	
Seal E	(75)	4a	64	23,92	0,24	153,00	93,00	60,00	
Seal E	(75)	4a	60	23,92	0,30	153,00	93,00	60,00	

Auszug aus den Tabellen

Seal E	(75)	4a	60	23,92	0,40	153,00	93,00	60,00	
Seal E	(75)	4a	61	23,92	0,12	153,00	93,00	60,00	
Torres Alfonso	(200)	4a	13	28,00	0,22	240,00	80,00	160,00	
Torres Alfonso	(200)	4a	13	25,00	0,22	240,00	80,00	160,00	
Torres Alfonso	(200)	4a	12	25,00	0,22	240,00	80,00	160,00	
Holz O	(201)	4a	18	31,40	0,25	180,00	90,00	90,00	

author	journal	VE/BSA exerc (L/min/BSA)	exp facility 1=chamber 2=fm 3=mouthpiece 4=room 5=unknown/other	FEV₁ % post mean decr	FEV₁ % post SD decr	FEV₁ % post SEM decr	FVC % post mean decr	FVC % post SD decr	FVC % post SEM decr
Blomberg A	(196)	20,00	1	4,88					
Frampton MW	(197)	22,74	1	11,00	9,73	1,30			
Frampton MW	(197)	22,77	1	4,00	10,73	1,84			
Graham DE	(96)	35,00	1	100,00					
Hiltermann TJN	(106)	20,00	1	15,30	3,70	7,00			
Holz O	(198)	14,80	3	14,00	11,51	2,40			
Jörres RA	(104)	14,80	3	13,92	10,74	2,24			
„Jörres RA	(104)	14,80	3	14,48	10,74	2,24			
Koren HS	(90)	35,00	1	22,27					
Reeser WH	(199)	16,20	2	13,31	13,40	1,73			
Seal E	(75)	23,36	1	8,60	9,60	1,20			
Seal E	(75)	23,50	1	12,20	10,40	1,30			
Seal E	(75)	23,98	1	15,20	11,62	1,50			

Auszug aus den Tabellen

Seal E	(75)	24,35	1	22,70	13,94	1,80			
Seal E	(75)	23,90	1	3,60	7,80	1,00			
Torres Alfonso	(200)	25,00	1	5,00	13,90	3,86			
Torres Alfonso	(200)	25,00	1	28,50	11,80	3,27			
Torres Alfonso	(200)	25,00	1	1,40	2,40	0,69			
Holz O	(201)		5	3,62	6,81				

6.6.6 Berechnungstabelle Gruppe 4b

author	reference	group nr.	n total	age mean years	conc ppm	dur tot min	dur rest min	dur exerc min	VE/BSA rest
Hazucha M	(16)	4b	73	24,30	0,42	90,00	30,00	60,00	
Hazucha M	(16)	4b	21	47,70	0,42	90,00	30,00	60,00	
Hazucha M	(16)	4b	21	44,40	0,42	90,00	30,00	60,00	
Hazucha M	(16)	4b	125	24,70	0,42	90,00	30,00	60,00	
Holz O	(110)	4b	22	29,00	0,13	180,00	90,00	90,00	
Holz O	(110)	4b	22	29,00	0,25	180,00	90,00	90,00	
Linn WA	(139)	4b	11	31,00	0,47	120,00	60,00	60,00	
Linn WA	(139)	4b	11	31,00	0,47	120,00	60,00	60,00	
Linn WA	(139)	4b	11	31,00	0,47	120,00	60,00	60,00	
Linn WA	(139)	4b	11	31,00	0,47	120,00	60,00	60,00	
Linn WA	(139)	4b	11	31,00	0,47	120,00	60,00	60,00	
Linn WA	(139)	4b	11	31,00	0,47	120,00	60,00	60,00	
Linn WA	(139)	4b	11	31,00	0,47	120,00	60,00	60,00	

Auszug aus den Tabellen

Magnussen H	(128)	4b	38	25,00	0,25	180,00	90,00	90,00	
Magnussen H	(128)	4b	18	26,00	0,25	180,00	90,00	90,00	
Nightingale JA	(202)	4b	10	27,30	0,20	240,00	80,00	160,00	

author	reference	VE/BSA exerc (L/min/BSA)	exp facility 1=chamber 2=fm 3=mouthpiece 4=room 5=unknown/other	FEV₁ % post mean decr	FEV₁ % post SD decr	FEV₁ % post SEM decr	FVC % post mean decr	FVC % post SD decr	FVC % post SEM decr
Hazucha M	(16)	20,00	1	16,60					
Hazucha M	(16)	20,00	1	11,60					
Hazucha M	(16)	20,00	1	6,40					
Hazucha M	(16)	20,00	1	16,30					
Holz O	(110)	15,00	5	16,00	11,73	2,50			
Holz O	(110)	15,00	5	22,50	14,07	3,00			
Linn WA	(139)	13,11	1	-0,80					
Linn WA	(139)	13,11	1	11,35					
Linn WA	(139)	13,11	1	8,56					
Linn WA	(139)	13,11	1	15,20					
Linn WA	(139)	13,11	1	12,63					
Linn WA	(139)	13,11	1	13,35					
Linn WA	(139)	13,11	1	13,48					

Auszug aus den Tabellen

Magnussen H	(128)	18,67	3	12,20					
Magnussen H	(128)	18,67	3	10,10					
Nightingale JA	(202)		1	6,65					

6.6.7 Berechnungstabelle Gruppe 5

author	reference	group nr.	n total	age mean years	conc ppm	dur tot min	dur rest min	dur exerc min	VE/BSA rest
Adams WC	(203)	5	6	25,70	0,40	30,00	0,00	30,00	
Adams WC	(203)	5	6	25,70	0,40	30,00	0,00	30,00	
Adams WC	(203)	5	6	25,70	0,40	30,00	0,00	30,00	
Adams WC	(203)	5	6	25,70	0,40	75,00	0,00	75,00	
Adams WC	(203)	5	6	25,70	0,40	75,00	0,00	75,00	
Adams WC	(49)	5	6	24,40	0,24	120,00	60,00	60,00	8,03
Adams WC	(49)	5	6	24,40	0,18	240,00	40,00	200,00	8,08
Adams WC	(204)	5	30	22,55	0,04	396,00	96,00	300,00	
Adams WC	(204)	5	30	22,55	0,08	396,00	96,00	300,00	
Adams WC	(204)	5	30	22,55	0,12	396,00	96,00	300,00	
Adams WC	(204)	5	30	22,55	0,12	396,00	96,00	300,00	
Adams WC	(205)	5	30	21,90	0,30	120,00	60,00	60,00	
Adams WC	(205)	5	30	21,90	0,30	120,00	60,00	60,00	
Adams WC	(205)	5	30	21,90	0,08	392,00	92,00	300,00	
Adams WC	(206)	5	30	21,85	0,08	354,00	54,00	300,00	

Adams WC	(206)	5	30	21,85	0,08	354,00	54,00	300,00	
Adams WC	(55)	5	30	23,15	0,06	396,00	96,00	300,00	
Adams WC	(55)	5	30	23,15	0,08	396,00	96,00	300,00	
Adams WC	(55)	5	30	23,15	0,12	480,00	240,00	240,00	
Adams WC	(206)	5	30	22,40	0,30	60,00	0,00	60,00	
Adams WC	(206)	5	30	22,40	0,30	60,00	0,00	60,00	
Adams WC	(206)	5	30	22,40	0,12	300,00	0,00	300,00	
Adams WC	(206)	5	30	22,40	0,12	300,00	0,00	300,00	
Adams WC	(206)	5	30	22,40	0,12	300,00	0,00	300,00	
DeLucia A	(31)	5	6	29,50	0,30	60,00	0,00	60,00	
DeLucia A	(31)	5	6	29,50	0,30	60,00	0,00	60,00	
Folinsbee LJ	(72)	5	6	20,70	0,25	60,00	0,00	60,00	
Folinsbee LJ	(72)	5	6	20,50	0,25	60,00	0,00	60,00	
Folinsbee LJ	(72)	5	7	22,00	0,25	60,00	0,00	60,00	
Folinsbee LJ	(72)	5	7	20,30	0,25	60,00	0,00	60,00	
Lauritzen SK	(207)	5	6	25,00	0,20	60,00	0	60,00	
Lauritzen SK	(207)	5	6	25,00	0,20	60,00	0	60,00	
Lauritzen SK	(207)	5	6	25,00	0,20	60,00	0	60,00	

Lauritzen SK	(207)	5	6	25,00	0,30	60,00	0	60,00	
Lauritzen SK	(207)	5	6	25,00	0,30	60,00	0	60,00	
Lauritzen SK	(207)	5	6	25,00	0,30	60,00	0	60,00	
Lauritzen SK	(207)	5	6	25,00	0,40	60,00	0	60,00	
Lauritzen SK	(207)	5	6	25,00	0,40	60,00	0	60,00	
Lauritzen SK	(207)	5	6	25,00	0,40	60,00	0	60,00	
McDonnell WF	(74)	5	22	22,30	0,12	150,00	90	60	
McDonnell WF	(74)	5	20	23,30	0,18	150,00	90	60	
McDonnell WF	(74)	5	21	22,90	0,24	150,00	90	60	
McDonnell WF	(74)	5	20	23,10	0,30	150,00	90	60	
McDonnell WF	(74)	5	29	22,80	0,40	150,00	90	60	
McDonnell WF	(74)	5	38	24,7	0,08	395,00	95,00	300,00	
McDonnell WF	(74)	5	10	25,2	0,10	395,00	95,00	300,00	
Schelegle ES	(208)	5	14	23,86	0,35	60,00	0,00	60,00	
Schelegle ES	(208)	5	14	23,86	0,35	60,00	0,00	60,00	
Schonfeld BR	(209)	5	10	25,60	0,35	60,00	0,00	60,00	
Superko HR	(124)	5	6	48,00	0,20	60,00	0,00	60,00	
Superko HR	(124)	5	6	48,00	0,30	60,00	0,00	60,00	

author	reference	VE/BSA exerc (L/min/BSA)	exp facility 1=chamber 2=fm 3=mouthpiece 4=room 5=unknown/other	FEV₁ % post mean decr	FEV₁ % post SD decr	FEV₁ % post SEM decr	FVC % post mean decr	FVC % post SD decr	FVC % post SEM decr
Adams WC	(203)	41,44	2	15,00	4,00	1,63	14,26		
Adams WC	(203)	41,44	2	16,00	3,00	1,22	13,90		
Adams WC	(203)	41,44	1	20,50	4,00	1,63	17,47		
Adams WC	(203)	16,57	2	16,00	3,50	1,43	10,70		
Adams WC	(203)	16,57	2	17,50	4,50	1,84	12,48		
Adams WC	(49)	25,76	2	25,40	8,00	3,27	13,70	6,80	2,78
Adams WC	(49)	17,03	2	29,30	8,20	3,35	19,30	6,80	2,78
Adams WC	(204)	20,00	2	-1,15	4,20	0,77	1,24	4,23	0,77
Adams WC	(204)	20,00	2	3,96	7,50	1,37	4,34	5,25	0,96
Adams WC	(204)	20,00	2	13,25	11,19	2,04	10,74	8,24	1,50
Adams WC	(204)	20,00	2	13,02	9,21	1,68	10,95	7,88	1,44
Adams WC	(205)	35,00	1	12,36	11,94	2,18	11,53	11,44	2,09
Adams WC	(205)	35,00	2	11,37	9,76	1,78	10,49	8,70	1,59

Auszug aus den Tabellen

Adams WC	(205)	20,00	1	3,51	7,43	1,36	3,67	6,64	1,21
Adams WC	(206)	20,00	1	3,51	7,43	1,36	3,67	6,64	1,21
Adams WC	(206)	20,00	2	3,64	7,80	1,42	4,07	6,61	1,21
Adams WC	(55)	21,96	1	1,51	4,24	0,77	0,89	3,12	0,57
Adams WC	(55)	22,00	1	4,72	8,65	1,58	4,46	7,26	1,33
Adams WC	(141)	19,99	1	5,74	8,15	1,49	5,08	7,69	1,40
Adams WC	(206)	27,00	2	9,34			6,03		
Adams WC	(206)	34,00	2	14,10			12,10		
Adams WC	(206)	20,00	2	9,31	10,67	1,95	7,57	9,52	1,74
Adams WC	(206)	17,00	2	11,72	11,17	2,04	9,11	8,70	1,59
Adams WC	(206)	23,00	2	13,91	13,51	2,47	11,17	9,17	1,67
DeLucia A	(31)	23,19	2	6,10					
DeLucia A	(31)	33,77	2	14,00			9,00		
Folinsbee LJ	(72)	31,41	1	12,81			10,71		
Folinsbee LJ	(72)	31,58	1	20,29			14,17		
Folinsbee LJ	(72)	31,75	1	18,78			16,83		
Folinsbee LJ	(72)	32,43	1	14,80			11,20		
Lauritzen SK	(207)	14,11	2	3,30			2,90		

Lauritzen SK	(207)	21,47	2	6,40			3,60		
Lauritzen SK	(207)	28,22	2	9,10			6,90		
Lauritzen SK	(207)	14,11	2	6,40			3,60		
Lauritzen SK	(207)	21,47	2	12,60			8,30		
Lauritzen SK	(207)	28,22	2	20,60			14,90		
Lauritzen SK	(207)	14,11	2	9,10			6,90		
Lauritzen SK	(207)	21,47	2	20,60			14,90		
Lauritzen SK	(207)	28,22	2	26,70			21,70		
McDonnell WF	(74)	34,30	1	4,31			3,03		
McDonnell WF	(74)	33,90	1	6,44			4,19		
McDonnell WF	(74)	35,20	1	14,39			10,56		
McDonnell WF	(74)	34,00	1	16,78			12,27		
McDonnell WF	(74)	33,60	1	17,04			11,83		
McDonnell WF	(78)	20,2	1	8,63			4,77		
McDonnell WF	(78)	19,9	1	11,60			8,50		
Schelegle ES	(208)	31,01	1	25,71			16,99		
Schelegle ES	(208)	31,01	1	26,27			16,48		
Schonfeld BR	(209)	31,41	1	16,14					

Auszug aus den Tabellen

Superko HR	(124)	18,62	1	-1,5	3,00	1,22	1,00	2,00	0,82
Superko HR	(124)	18,62	1	1,50	6,00	2,45	-2,0	1,00	0,41

6.6.8 Berechnungstabelle Gruppe 6

author	reference	group nr.	n total	age mean years	conc ppm	dur tot min	dur rest min	dur exerc min	VE/BSA rest
Arjomandi M	(111)	6	15	19,80	0,20	240,00	120,00	120,00	
Blomberg A	(210)	6	13	23,00	0,20	120,00	60,00	60,00	
Devlin RB	(211)	6	23	28,80	0,30	120,00	60,00	60,00	
Mudway IS	(68)	6	15	24,00	0,20	120,00	60,00	60,00	
Ratto J	(140)	6	15	24,00	0,20	240,00	120,00	120,00	5,35
Ratto J	(140)	6	15	24,00	0,20	240,00	120,00	120,00	5,35
Tank J	(97)	6	14	33,70	0,25	180,00	90,00	90,00	
Holz O	(212)	6	18	33,30	0,25	180,00	90,00	90,00	

author	reference	VE/BSA exerc (L/min/BSA)	exp facility 1=chamber 2=fm 3=mouthpiece 4=room 5=unknown/other	FEV₁ % post mean decr	FEV₁ % post SD decr	FEV₁ % post SEM decr	FVC % post mean decr	FVC % post SD decr	FVC % post SEM decr
Arjomandi M	(111)	25,00	1	17,65			10,53		
Blomberg A	(210)	20,00	1	6,19			3,17		
Devlin RB	(211)	25,00	1	10,90					
Mudway IS	(68)	20,00	1	8,00					
Ratto J	(140)	25,00	1	8,97			4,81		
Ratto J	(140)	25,00	1	8,97			3,85		
Tank J	(97)	20,00	1	8,41			5,82		
Holz O	(212)		5	4,50					

6.6.9 Symptomentabelle

author	reference	qualitative description of symptoms
Adams WC	(49)	throat tickle, cough, SOB, PDI (0-40) significantly higher after O ₃ 0,24 ppm at screening, 0,24 ppm exposure, 0,18 ppm exposure compared to FA
Adams WC	(204)	PDI and TSS significantly greater for 6,6 h 0,12 ppm O ₃ in chamber and fm than for 6,6 h 0,08 ppm or 0,04 ppm O ₃ and FA
Adams WC	(205)	throat tickle, cough, SOB, PDI (0-40) in 6,6 h protocol less than in the two 2 h protocols; PDI and TSS in 6,6 h protocol at the end of exposure greater than initially, but not for cough and SOB; all immediate postexposure values for the two 2-h protocols significantly increased over their initial values
Adams WC	(206)	sign. greater TSS and PDI for ozone exposures than for FA exposures, no matter if fm or chamber, sw or triangular
Adams WC	(55)	PDI and TSS after 6,6 h at 0,08 ppm triangular and sw sign. greater than in FA and 0,06 ppm and 0,04 ppm; TSS did not change significantly during FA and 0,04 ppm
Adams WC	(141)	both triangular and sw O ₃ exposures to 0,12 ppm showed increases in TSS and PDI compared to FA; TSS and PDI in triangular 0,12 ppm greater than in sw
Adams WC	(55)	throat tickle, SOB, PDI as total symptom score rating; after O ₃ sign. greater TSS
Alexis N	(129)	O ₃ caused sign. increase in number and severity of respiratory symptoms in healthy and asthmatics compared to FA
Alfaro MF	(170)	sign. elevation of TTS in O ₃ -sensitive subjects and non-sensitive subjects after O ₃ ; elevation in TSS in sensitive subjects sign. higher than in non-sensitives
Aris RM	(171)	post-O ₃ respiratory symptom score increased sign.

Aris RM	(50)	O ₃ caused sign. more symptoms than exposure to air, i.e. chest discomfort, cough, wheeze
Arjomandi M	(111)	after O ₃ worsening of lower respiratory symptoms (chest discomfort, PDI, SOB, cough, phlegm, sputum production and wheezing) and slight worsening of upper respiratory symptoms(throat irritation, nasal irritation); no sign. change in nonrespiratory symptoms (anxiety, eye irritation, headache, nausea)
Arjomandi M	(87)	no sign. changes in upper respiratory or non-respiratory symptoms after single or MD O ₃ ; worsening symptoms of lower respiratory tract (chest discomfort/tightness, PDI, SOB, cough, phlegm, sputum production, wheezing) which were greatest after 1-D, Day 1 and 2 after MD; no effect at day 4 of MD exposure
Avol EL	(213)	upper and lower symptoms increased with increasing O ₃ concentration; lower respiratory symptoms predominated; upper and non-respiratory symptoms were elevated significantly only during 0,32 ppm
Balmes JR	(76)	sign. increase in lower respiratory symptoms for all subjects combined after O ₃ ; no sign. difference between the groups
Bascom R	(127)	sign. increase in upper and lower respiratory symptoms after O ₃ exposure
Basha MA	(69)	normal pre-O ₃ compared to post-O ₃ showed sign. increase in itching nose, dryness of mouth, burning of throat, urge to cough, difficulty in taking deep breath, nausea, general discomfort; normals post-O ₃ compared to asthmatics post-O ₃ had an increase in itching of nose, burning of throat, urge to cough, nausea, general discomfort; asthmatics had urge to cough after O ₃ compared to pre-O ₃
Beckett WS	(214)	sign. greater symptoms of cough and PDI after exercise and O ₃ than after exercise and CA; mean score of symptoms after O ₃ sign. greater than after CA both under atropine and saline; non-sign. increase in degree of SOB after O ₃ compared to CA
Bedi JF	(172)	8 out of 9 experienced cough and more than one symptoms; 6 out of 9 experienced substernal soreness, chest tightness, dizziness; 7 out of 9 experienced SOB after O ₃

Bedi JF	(81)	2 out of 8 experienced cough and substernal soreness (FA 1 out of 8); 3 out of 8 experienced SOB and headache (FA 1 out of 8), 6 experienced fatigue (FA 3 out of 8), 7 out of 8 experienced chest tightness and dizziness (FA 2 respectively 3)
Bedi JF	(25)	the O ₃ -sensitive group accounted for 66 % of the reported symptoms; not reported which symptoms
Brookes KA	(52)	cough, throat tickle, PDI all noticeable after O ₃ ; rated more severe after O ₃ than after FA
Chatham MD	(56)	after O ₃ and placebo no headache or heart palpitation, but mild chest discomfort and tightness, mild cough, mild nose or throat irritation, mild eye irritation
Christian DL	(83)	tested for anxiety, chest discomfort/tightness, PDI, cough, eye irritation, headache, nasal irritation, nausea, phlegm, sputum production, SOB, throat irritation, wheezing 0-5 point scale; single day had 4,7 out of 5 and day 1 of MD had 4,3 out of 5 in lower respiratory symptoms; no comparison to FA given; in multiday exposures sign. higher score changes in lower symptoms on day 1 +2
Coffey MJ	(95)	cough , dyspnoea and increase in obstruction; exercise took place at increased minute ventilation
DeLucia A	(31)	headache, wheezing, congestion, chest tightness, pain on deep inspiration, cough and throat tickle (order least to most)
Drechsler-Parks DM	(23)	more symptoms after O ₃ than after air, i.e. unusual odor perceived, nausea, cough, sputum, soreness in muscle and substernal, more sore throat, more SOB, nasal stuffiness, wheezing, tightness in chest, dizziness, fatigue, headache, others
Drechsler-Parks DM	(15)	no difficulty in taking deep breath, no eye irritation, no leg pain after 1 h O ₃ ; less (!) chest tightness, less cough, less nasal stuffiness than after FA

Drechsler-Parks DM	(84)	comparison of different minute ventilations at O ₃ : similar results in cough and eye irritation; at 30 L/min and 50 L/min more deep breath discomfort; at 50 more leg pain; at 25 and 50 more chest tightness; at 25 and 40 more nasal discharge; at 55 L/min and O ₃ vs. pre higher number of people experienced deep breath discomfort; more eye irritation, more discomfort in legs, more chest tightness, more cough, more nasal discharge; compared to FA similar severity of eye irritation, but rest more; compared all 3 VE at O ₃ : similar results in cough and eye irritation; at 30 L/min and 50 L/min more deep breath discomfort; at 50 more leg pain; at 25 and 50 more chest tightness; at 25 and 40 more nasal discharge
Farrell BP	(26)	chest discomfort, dry cough worst at day 1-2 during ozone
Folinsbee LJ	(82)	irritation of the throat, discomfort on taking a deep inspiration, cough, sometimes nausea were increased after O ₃ ; 2 subjects had severe symptoms and could not finish tests
Folinsbee LJ	(73)	most frequently tightness in chest, difficulty in taking a deep breath; often accompanied by cough, and/or substernal soreness; 2 subjects slight nausea under condition heat compared with pollutant; some reported fatigue and dizziness; 2 of 8 subjects reported no symptoms
Folinsbee LJ	(86)	6 of 7 subjects complained about substernal discomfort or chest tightness after O ₃ ; ≥2 subjects reported SOB, nausea, dizziness, fatigue; most of the subjects coughed after forced expiratory maneuvers
Folinsbee LJ	(164)	increase in symptom ratings of cough, PDI after O ₃ but not with air
Folinsbee LJ	(138)	increase of cough and PDI on 1st and 2nd day of O ₃ exposure; increase of the sum of SOB, cough, PDI on 1st day of O ₃
Folinsbee LJ	(30)	mild nausea by a few subjects mainly on the first and second day in group 3; SOB and cough greatest on 1st and 2nd day of O ₃ exposure; less frequently reported symptoms on the 3rd day of exposure; dizziness and headache probably related to heat

Folinsbee LJ	(73)	most frequently tightness in chest, difficulty in taking a deep breath; often accompanied by cough, and/or substernal soreness; 2 subjects slight nausea under condition heat and pollutant; some reported fatigue and dizziness; 2 of 8 subjects reported no symptoms
Folinsbee LJ	(72)	most commonly reported symptom was cough; tightness in the chest only in 1 subject
Folinsbee LJ	(73)	tightness in chest, difficulty in taking a deep breath; often accompanied by cough, substernal soreness, SOB; few dizziness, fatigue and nausea
Frampton MW	(131)	asthmatics had more respiratory symptoms than normals including cough, sputum production, SOB, wheezing; no clear relationship between O ₃ exposure level and intensity of symptoms
Frampton MW	(197)	smokers fewer respiratory symptoms than nonsmokers, but sign. less only for cough; nonsmoker nonresponders had fewer respiratory symptoms than responders; symptoms not strongly associated with pulmonary function changes
Gerrity TR	(177)	sign. increase in symptom scores of cough immediately post-O ₃ up to 90 min postexposure
Gong H	(28)	number of symptoms and number of subjects reporting symptoms increased with increasing O ₃ concentrations; most frequent complaints tightness and soreness of chest, SOB, cough and nausea at 0,20 ppm O ₃ , also dizziness and leg fatigue (exercise)
Gong H	(24)	wide variation of symptoms; total symptom response larger at day 1 and 2;
Gong H	(18)	COPD patients more symptomatic overall compared to healthy subjects; experienced greater increase in symptoms during exposures; no sign. effect of O ₃ on TSS, but total score increased post-O ₃ nonetheless greater than CA; mostly lower respiratory symptoms and non-respiratory symptoms like headache, fatigue, eye irritation; nose and throat symptoms changed very little; no difference between

		healthy and COPD in cough, substernal irritation, wheeze
Gong H	(179)	mean TSS increased after O ₃ nonsignificantly, subtotal score for respiratory symptoms sign. increased during O ₃ for all subjects; no sign. difference between hypertensive and non-hypertensive subjects
Hackney JD	(71)	frequency of symptoms after O ₃ increased dramatically with O ₃ at 0,5 and 0,37 ppm; symptoms were cough, substernal pain, wheezing, malaise
Hackney JD	(65)	group mean symptom scores paralleled group mean function changes with maximal responses on exposure day 2; upper airway irritation, non-productive cough, substernal discomfort, pain on attempting to breathe
Hackney JD	(191)	cough, sputum, dyspnea, substernal irritation, chest tightness, wheezing, sore throat, nasal congestion, headache and fatigue increased after O ₃ in placebo and Vit. E group
Hazucha M	(215)	higher average symptom scores during tidal breathing for chest pain, sore throat, PDI; lidocaine inhalation eases all symptoms
Hazucha M	(58)	mild chest tightness and mild pain on inspiration during and after O ₃ ; only 2 out of 20 subjects had moderate symptoms; slightly higher severity of symptoms after triangular exposure
Hiltermann TJN	(106)	SOB and cough in both groups
Holz O	(105)	all subjects combined showed non-significant increase in lower tract symptoms after O ₃
Horstmann D	(79)	ratings of PDI and cough significantly greater after all 3 O ₃ concentration than after air, but absolute magnitude of these ratings low

Hynes B	(183)	modes of inhalation did not change symptoms
Jörres RA	(59)	sign. higher overall median scores of upper respiratory tract symptoms, lower respiratory tract symptoms and general symptoms after O ₃ vs. air; but no difference between study groups; bronchial allergen responsiveness increased in rhinitics or mild asthmatics
Kehrl HR	(216)	post-O ₃ enhanced reactivity towards allergen, Less allergen required to cause reduction of FEV ₁
Kerr HD	(70)	most commonly chest discomfort from mild up to tightness, secondly most common symptom mild cough, also irritation of the mucus of the nose and throat
Kim CS	(48)	no change in symptom scores between O ₃ and air; most commonly reported throat irritation, SOB, PDI, cough
Kreit JW	(130)	urge to cough, SOB, chest discomfort, difficulty in taking deep breath sign. increased in asthmatics and normals after O ₃ ; no sign. difference between asthmatics and normals
Kuller TJ	(67)	dose-response relationship of cough, nose and throat irritation, chest discomfort or tightness; at 0,25 ppm O ₃ symptoms ranged from none to severe for cough, none to moderate for nose and throat irritation and chest discomfort; eye irritation and headache did not show sign. concentration effect; cough correlated with the observed FVC and FEV ₁ decrements; nose and throat irritation correlated with changes in FEV ₁
Laumbach RJ	(217)	nasal symptoms like nasal irritation, dryness, itching, congestion, sneeze
Linn WA	(139)	symptom responses paralleled lung function; sign. greater increase in mean score after first O ₃ exposure and even greater at the 2nd day; on day 3-4 increases markedly smaller; in COPD no sign. Difference between control and O ₃ regarding symptom scores or postexposure clinical score

Linn WS	(132)	asthmatics sign. higher symptom scores before, during and after any exposure than healthy subjects; scores worsened sign. during all exposures in both groups; less worsening on 2nd day compared to 1st day; on first day scores worsened sign. during hours 4-6 when containing ozone, but not significantly
Magnussen H	(128)	increased reactivity to methacholine after O ₃ ; number of people with increased reactivity to subsequent methacholine challenge among atopics and allergic rhinitics higher than in healthy subjects; appearance of distinct cough, pain on deep inspiration; recognition 1 h post
McDonnell WF	(74)	PDI, SOB occurred at levels $\geq 0,24$ ppm; small increases in SB and PDI at 0,12 ppm and 0,18 ppm; larger increases in SB and PDI at $\geq 0,24$ ppm; severity of symptoms stabilized at 0,24 ppm
McDonnell WF	(12)	symptoms (PDI, cough, SOB) rose within 1 hour after O ₃ and were highly significant at hour 2. After cessation of O ₃ exposure symptom scores returned towards baseline values
McDonnell WF	(78)	cough and inspiratory difficulty sign. increased at 0,08 ppm vs. CA; cough, PDI and SB rose at 0,10 ppm
McKenzie DC	(85)	all 3 subjects respiratory discomfort after each exposure; most commonly SOB, cough, headache, light-headedness with pain in airways upon inspiration
McKittrick T	(60)	TSS and OSS mean difference ratings sign. greater for all 3 O ₃ exposures compared to FA; final OSS and TSS sign. greater after 1 h CE than after 2-h IE
Messineo TD	(187)	at 0,30 ppm number of individual subjective symptoms reported and severity sign. greater for both groups than for FA and 0,18 ppm
Mudway IS	(68)	no evidence that respiratory symptoms like cough, chest pain, difficulty breathing were exacerbated during O ₃ vs. air; no eye, nasal or throat irritation

Ratto J	(140)	symptom (chest discomfort, chest pressure, cough, sputum production, SOB, wheezing) ratings increased after 1-D O ₃ and 4-D O ₃ ; decreasing from day 2 to 4 in 4-D exposure
Samet MJ	(188)	increased SOB, PDI, cough; severity from trace to moderate; no significant difference between placebo and supplemented subjects in ranking of severity
Savin WM	(29)	no subject had wheezing, more cough, SOB, throat tickle, congestion, nausea
Scannell C	(107)	no difference in O ₃ -induced lower respiratory symptoms between normals and asthmatics
Schelegle ES	(208)	within pre-treatment effect for no indomethacin, placebo for throat tickle, PDI, overall symptom severity
Schelegle ES	(189)	increase in TSS and OSS in both groups, more increase in sensitives; more increase with higher O ₃ -concentration
Schelegle ES	(11)	total and individual symptom responses sign. elevated after O ₃ (cough, SOB, PDI, throat tickle)
Schelegle ES	(91)	cough, SOB, chest discomfort, throat tickle, chest congestion with peak immediately after O ₃ exposure
Seal E	(75)	at 0,18 ppm sign. increase in cough score
Silverman F	(13)	dryness of nose and throat, irritation of throat, cough, discomfort in taking deep breath, mild nausea; considerable individual variability in nature and intensity of symptoms; symptoms more numerous and more severe as the effective dose of ozone was increased

Silverman F	(80)	4 subjects in group III had trace to severe cough, SOB, wheeze, chest tightness; 4 subject of group II had only trace to mild symptoms, 1 subjects in II and 1 subjects in III had trace to moderately severe symptoms
Solic JJ	(20)	no difference for either air or O ₃ on TSS or the O ₃ related symptoms like substernal discomfort, inspiratory difficulty; no correlation between individual decrements in pulmonary function and symptom score
Vagaggini B	(218)	after 1 and 2 h O ₃ TSS sign. increased compared to air in group A; TSS after 1 and 2-h O ₃ increased in group A compared with pre-exposure and only at 2h in group B
Vagaggini B	(109)	significant increase in TSS after O ₃ vs. air
Vagaggini B	(219)	non-significant increase in RSS after O ₃ vs. air; significant increase in TSS after O ₃ , even with budesonide (less severe though)
Vagaggini B	(61)	TSS increased after O ₃ vs. air with PLA and prednisolone
Weinmann GG	(194)	cough and SOB correlated negatively with percentage change in FVC
Weinmann GG	(57)	post-O ₃ increase in cough, SOB, PD ; wide range of symptom intensity
Weymer AR	(133)	symptom scores showed sign. excess increases in chest tightness, chest soreness, wheezing, total symptoms at 5 min after 0,4 ppm O ₃ , correlated with decrement in FEV ₁

6.6.10 Tabelle der zellulären und biochemischen Veränderungen

author	reference	description of cellular changes
Alexis N	(169)	reduction of % neutrophil levels after both doses of indomethacin compared to placebo; O ₃ induced changes in cell-surface markers C 11b, mCD14, CD 64, CD 16, HLA-DR and CD 86 on monocytes, macs, DCs
Alexis NE	(17)	GSTM ₁ sign. increased airway neutrophils and HLA-DR on macs and dendritic cells 24 h postexposure
Alfaro MF	(170)	PGE ₂ sign. elevated in O ₃ -sensitive group; 8-isoprostane and LTB-4 rose in O ₃ -sensitive group
Aris RM	(171)	After O ₃ concentration of fibronectin was increased; HNO ₃ does not lead to higher levels of neutrophils, total protein, LDH, albumin, fibronectin, α -1-AT compared to O ₃
Arjomandi M	(220)	increase of PMN in induced sputum, bronchial fraction lavage fluid and lavage fluid
Arjomandi M	(111)	increase in clara protein cell CC ₁₆ level
Arjomandi M	(87)	level of neutrophils in BAL after MD-4 exposure not different from after single-day exposure, but level of alveolar macrophages in BAL after MD exposure sign. increased after MD exposure
Balmes JR	(76)	sign. increase in % neutrophil in PAL, bronchial fraction, BAL fluid for all subjects combined; no sign. difference between the 2 groups; total protein increased sign. for all subjects combined, but no difference between groups; BAL fibronectin, GM-CSF concentrations and bronchial fraction IL-8-concentration sign. increased after O ₃ for all subjects combined, no difference between groups; no sign. correlation between FEV ₁ decrement and % neutrophils and total protein concentration in BAL;

Bascom R	(127)	mixed inflammatory cell influx, with increase in nasal lavage neutrophils, increase in eosinophils, increase in mononuclear cells, sign. increase in nasal lavage albumin and small increase in nasal lavage histamine
Basha MA	(69)	asthmatics higher % PMN and PMNs/ml after O ₃ than after air; IL-8 and IL-6 levels in asthmatics after O ₃ significantly greater than after FA and than normal subjects after O ₃ and air
Behndig 2009	(221)	loss of glutathione in alveolar leukocytes; elevation of ascorbate concentrations in endobronchial mucosa
Biller H	(174)	percentage and number of blood leukocytes as well as absolute number of neutrophils increased after O ₃ ; more than after RA; % blood neutrophils still elevated 24 h postexposure; inverse changes in proportions of monocytes, lymphocytes, eosinophils; CRP in serum increased after 24 h, CC ₁₆ in serum increased in RA and after O ₃ , returned to baseline after 24 h in O ₃
Blomberg A	(210)	significant upregulation in expression of vascular endothelial P-Selectin and intercellular adhesion molecule-1, increase in submucosal mast cells, decrease macrophage number in BAL fluid with activation of the remaining macs, increase of reduced glutathione in BW and BAL, alterations in urate and alpha-tocopherol
Blomberg A	(196)	CC ₁₆ serum level increased after O ₃ (CC ₁₆ marker for O ₃ -induced lung epithelial damage)
Bosson J	(22)	increase IL-5, IL-8, GM-CSF, ENA-78; sign. increased in asthmatics after O ₃

Christian DL	(83)	in bronchial fraction number of PMNs and fibronectin concentration sign. decreased after 4-D exposure compared to single day; in BAL sign. decrease of PMNs, fibronectin and IL-6 after 4 days vs. single day; suggests attenuation of the inflammatory response in proximal airways and distal lung with repeated exposures
Coffey MJ	(95)	BAL fluid number of neutrophils increased, alveolar macs decreased to a lesser extent, LTB ₄ and LTC ₄ in BAL fluid more elevated
Corradi N	(100)	in exhaled breath condensate in susceptible subgroups (NQO1 and GSTM1) changes of markers of inflammation and oxidative stress like increase in 8-isoprostane, increase in TBARS, LTB ₄ after 18 h; in blood increase of PMN activation regardless of genotype
DeLucia A	(31)	no changes in NPSH (nonprotein sulfhydryl) in blood
Devlin RB		both in 0,08 and 0,10 increase in PMNs, PGE ₂ , IL-6, LDH vs. air; at 0,10 also fibronectin and protein elevated; in both cases ability to phagocyte in macs reduced
Devlin RB	(99)	no difference in % of lymphocytes in BAL fluid after O ₃ vs. air; sign. increase in PMNs post-O ₃ vs. air; small but sign. decrease in total cells and macs recovered in BAL fluid ; increase in total protein in BAL fluid post-O ₃ , increase in LDH; fibronectin BAL fluid level increased post-O ₃ ; alpha-1-AT increased in BAL post-O ₃ ; IL-6 increased after O ₃ ; PGE ₂ in BAL fluid increased after O ₃ , TXA ₂ also; increase in tissue factor in BAL fluid an surface of alveolar macs; factor VII on macs and in BAL fluid after O ₃ ; number of macs phagocytising microorganisms decreased afte O ₃
Devlin RB	(211)	sign. increase in IL-1 β , nearly sign. increases in IL-8 and TNF- α ; increase in IL-8

Fahy JV	(175)	total number of nonsquamous cells sign. higher post-O ₃ ; nonsquamous cells mostly neutrophils; levels of MPO higher in sputum fluid phase; IL-6 and IL-8 higher post-O ₃ , but not sign.
Frampton MW	(222)	sign. increase in ozonation products C9 and non-significant in C6 in all groups; in all groups vs. air increase in PMN, lymphocytes; cellular influx greatest 18 h post-exposure; total protein, albumin, IgM increased in all 3 groups, greatest at 18 h pep
Frank R	(53)	total cell count non-significantly elevated after O ₃ ; PMN count sign. higher after O ₃ ; mean levels of albumin, fibrinogen, kinins not sign. different after O ₃
Graham DE	(35)	nasal lavage PMNs increased sign. vs. air indicating that O ₃ induced inflammatory response in the upper respiratory tract
Graham DE	(96)	sign. increase in PMN in NL immediately pep and 18-h pep; similar increase of PMN in BAL after 18 h; albumin levels in NL and BAL increased 18 h pep
Hazbun ME	(166)	no sign. difference in the cell differentials for BAL in O ₃ vs. air; sign. increase in concentration of total protein in BAL after O ₃ , sign. increase of SP and 8-epi-PGF20 in AL after O ₃ , but no increases in BAL; sign. increase of C3a in BAL after O ₃
Hazucha M	(54)	PGE ₂ , TxB ₂ and IL-6 concentration elevated after O ₃
Hernandez ML	(21)	25 healthy, 13 atopics, 10 asthmatics available for cell analysis: atopics and asthmatics sign. increased number of sputum neutrophils numbers post-O ₃ after 4 h, atopic asthmatics sign. decreased mac number; post-O ₃ no sign. change of eosinophil number in all 3 groups; sputum supernatants available for 24 healthy, 12 atopics, 10 asthmatics: asthmatics sign. elevated IL-1β, IL-8, IL-6 post-O ₃ ; atopics increased IL-8 and IL-5

Hernandez ML	(33)	sputum neutrophils augmented, influence on cell surface protein by modifying monocytes (CD 14, HLA-DR, CD 11b) and macs (CD 11b, HLA-DR)
Hiltermann TJN	(106)	percentage of neutrophils after 12 h sign. higher in both asthmatics and nonasthmatics after O ₃ vs. air; no correlation between pulmonary function changes and cellular parameters; both asthmatic and nonasthmatic sign. higher % neutrophils 12 h post-O ₃ vs. air; no correlation between cellular alterations and pulmonary function, 12 h post-O ₃ sign. higher reaction to methacholine
Holz O	(105)	increase of % neutrophils in asthmatics at 0,25 ppm O ₃ ; increase of IL-8 in healthy and asthmatics
Holz O	(198)	increase of absolute number and % of lymphocytes after single O ₃ vs. air and repeated O ₃ ; % of T-helper-cells increased after single and repeated O ₃ vs. air; sign. decrease in T- suppressor cells only after repeated O ₃ ; highest % of activated T- cells after repeated O ₃ ; increase in absolute cell number in CD2+, CD3+, CD4+, activated T-cells after single O ₃
Holz O	(110)	in both rhinitics and asthmatics O ₃ led to higher total cell count per mL sputum, lower proportion of macs, higher number and proportion of total granulocytes, higher number of eosinophils and neutrophils vs. air; in asthmatics additionally sign. increase in the % and numbers of lymphocytes and the concentration of histamine, tryptase and LDH
Holz O	(201)	increase in total cell count, absolute number and percentage of neutrophils, decline in macs; pre-treatment with corticosteroid resulted in lower cell counts
Holz O	(212)	neutrophil count increased reduction of macs in sputum; in peripheral blood increase in neutrophils 4 h after O ₃

Jörres RA	(104)	macs sign. lower and lymphocytes sign. higher after single and repeated O ₃ vs. FA; absolute number of neutrophils and lymphos sign. elevated after single O ₃ ; only after repeated O ₃ # of neutrophils per mm ² sign. elevated vs. FA; concentration of total protein sign. increased after single and repeated O ₃ vs. FA; IL-6 and IL-8 increased after single and repeated O ₃ ; ratio of ortho-tyrosine to tyrosine increased after O ₃ ; concentration of malondialdehyde sign. increased after single O ₃ ; level of reduced glutathione increased after single and repeated ozone exposure; uric acid level increased after single O ₃
Kim CS	(48)	significant higher % PMNs after O ₃ ; stronger response in those with null allele of GSTM ₁
Koren HS	(90)	increase of % PMN in total cell count; small but significant decrease in macs; immunoreactive neutrophil elastase elevated in lavage fluid and lavage cells; increased protein, albumin, IgG; BALF: increase in C3a, PGE ₂ , fibronectin, tissue factor, Factor VII
Koren HS	(93)	at 1 h pep BAL increase of neutrophils, IL-6; PGE ₂ ; compared to former study with BAL 18 h pep, where fibronectin and plasminogen activator were stronger elevated
Krishna MT	(184)	no difference in inflammatory indices in bronchial wash or BAL fluid; no changes in inflammatory cell number or percentages of vessels expressing V-Cam-1, E-selectin, ICAM-1 in biopsies
Krishna MT	(192)	sign. decrease in immunoreactivity to SP after O ₃ ; increase in PMNs and ciliated epithelial cells in BALF, sign. decrease of macs in BALF
Laumbach RJ	(217)	no sign. differences in symptoms or markers of nasal inflammation between O ₃ , MA, VOCs and O ₃

Linn WS	(108)	increased activities of glucose-6-phosphate dehydrogenase and lactate dehydrogenase; increased erythrocyte fragility; decreased concentration of glutathione; decrease of Hb-concentration and activity of Ach-esterase
McBride DE	(223)	asthmatics sign. increase in number of white blood cells in lavage fluid immediately after and 24 h post-O ₃ ; no sign. cellular changes in nonasthmatics; sign. correlation between IL-8 and white blood cell count after 240 ppb in asthmatics
Montuschi P	(224)	sign. increase in differential and absolute neutrophil cell count vs. pre-O ₃ in placebo and budenoside group; % mac counts but not absolute counts sign. decreased post-O ₃ ; no changes either in absolute or differential cell counts of lymphocytes, epithelial cells, eosinophils
Mudway IS	(225)	BAL neutrophil numbers and myeloperoxidase concentration increased pep; BAL macrophags and lymphocytes decreased pep, ascorbate in BAL decreased in all subjects pep
Mudway IS	(68)	elevated basal neutrophilia in MA subjects vs. control; significant increase in neutrophil number in proximal BAL fluid samples in both groups after O ₃
Nightingale JA	(193)	increase in methacholine reactivity and sputum neutrophils and MPO; no changes in exhaled NO and CO levels, exhaled breath nitrite pep; no difference between placebo and budenoside pre-treatment
Nightingale JA	(202)	increase in sputum neutrophils at 4 h in normal subjects and asthmatics; no change in methacholine responsiveness, exhaled or nasal NO, nitrite levels in exhaled breath condensate, sputum supernatant concentrations of IL-8, TNF-alpha, granulocyte-macrophage colony stimulating factor in either group

Olin AC	(226)	slight decrease in exhaled NO and nasal NO post-O ₃
Peden DB	(227)	airway eosinophils especially in BAL increased sign. post-O ₃
Peden DB	(136)	ozone exerted a priming effect on allergen-induced responses as well as intrinsic inflammatory action in nasal airways
Ratto J	(140)	sign. increase in percentage of neutrophils and sign. decrease in percentage of macs
Samet MJ	(188)	BALF within 1 h PMN neutrophils increased vs. air; no difference between the 2 groups in magnitude of increase; increase in mean concentration of inflammatory cytokine IL-6 in BAL fluid
Scannell C	(107)	asthmatics sign. greater O ₃ -induced increases in several inflammatory endpoints (% neutrophils and total protein) in BAL fluid compared to normals
Schelegle ES	(189)	significant O ₃ concentration effect for PGF ₂ alpha
Schelegle ES	(91)	% neutrophils in PA, DAAS and pooled samples sign. increased with O ₃
Stenfors N	(190)	O ₃ did not alter total leukocyte counts in BW or BAL in either group; in both groups similar sign. increase in neutrophils in BW, but not in BAL; in asthmatics neutrophil activation (increased BW MPO concentration); in healthy subjects increased numbers of neutrophils in bronchial epithelium and submucosa; in healthy unregulated P-selectin and ICAM-1 on vascular endothelium; in asthmatics elevated mast cell numbers in BW and BAL vs. healthy; higher mast cell counts than healthy in epithelium and submucosa

Stenfors N	(228)	sign. increased neutrophil number and myeloperoxidase levels in airway lavages; increase in bronchial mucosal mast cell numbers
Tank J	(97)	post-O ₃ increased % of neutrophils in IS and peripheral blood
Torres A	(200)	increase in PMN in all groups and 6-fold after 18 h; IL-6 and IL-8 increased early; lymphocytes, mast cells, eosinophils increased after 18 h
Vagaggini B	(218)	in all subjects 6 h post-O ₃ sign. higher % of sputum neutrophils vs. air; sputum eosinophils decreased non-significantly after O ₃ in both groups; median value of total inflammatory cells in IS not different btw. air and O ₃ in both groups, no sign. change in ECP level in sputum supernatant after air or O ₃ in mild intermittent asthmatics, but sign. change in mild persistent asthmatics
Vagaggini B	(109)	sign. higher % of eosinophils in IS after O ₃ , but no elevated neutrophils; IL-8 in IS after O ₃ sign. different from air
Vagaggini B	(229)	sputum neutrophils sign. increased after O ₃ in responders but not in nonresponders; markers of neutrophil activation in sputum supernatant and MDA in EBC increased in all patients, but only in nonresponders the increase was sign.
Vagaggini B	(219)	sign. higher percentage of neutrophil in IS after O ₃ , percentage of eosinophils in IS after O ₃ not increased; no sign. change in other sputum inflammatory cells by O ₃ ; IL-8 in sputum sign. higher after O ₃
Vagaggini B	(61)	% of neutrophils in IS sign. higher after O ₃ vs. air; neutrophil elastase in sputum supernatant increased after O ₃

Weinmann GG	(168)	% of neutrophils sign. higher after O ₃ than after air; percentage of macs sign. lower after O ₃ ; fibrinogen and albumin concentrations sign. higher after O ₃ than air; PGE ₂ sign. increased in bronchoalveolar sample after O ₃ ; PGF ₂ alpha elevated both in bronchoalveolar and bronchial samples
----------------	-------	--

6.6.11 Tabelle Angaben zur Ruheminutenventilation VE_{rest}

author	reference	conc ppm	dur tot min	dur rest min	dur exerc min	VE/ BSA rest (L/min/BSA)
Frampton MW	(131)	0,08	180,00	120,00	60,00	3,95
Frampton MW	(131)	0,12	180,00	120,00	60,00	3,95
Frampton MW	(131)	0,18	180,00	120,00	60,00	3,95
Horvath SM	(135)	0,25	120,00	120,00	0,00	4,51
Horvath SM	(135)	0,50	120,00	120,00	0,00	4,29
Horvath SM	(135)	0,75	120,00	120,00	0,00	4,23
Horvath SM	(135)	0,25	120,00	120,00	0,00	5,13
Horvath SM	(135)	0,50	120,00	120,00	0,00	4,88
Horvath SM	(135)	0,75	120,00	120,00	0,00	4,81
Holz O	(105)	0,13	180,00	90,00	90,00	3,66
Holz O	(105)	0,25	180,00	90,00	90,00	3,66
Adams WC	(49)	0,24	120,00	60,00	60,00	8,03
Adams WC	(49)	0,18	240,00	40,00	200,00	8,03
Ratto J	(140)	0,20	240,00	120,00	120,00	5,35
Ratto J	(140)	0,20	240,00	120,00	120,00	5,35

6.7 Abbildungsverzeichnis

Abb.: 1 Strukturformel Ozonmolekül	6
Abb.: 2 Schichten der Erdatmosphäre	7
Abb.: 3 Bildung von stratosphärischem Ozon	8
Abb.: 4 Bildung von troposphärischem Ozon	8
Abb.: 5 Allgemeine Definition Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW)	14
Abb.: 6 TOP-Prinzip	16
Abb.: 7 Graphische Darstellung Lungenvolumina in der Spirometrie	17
Abb.: 8 Schematische Darstellung der Auswertestrategie	29
Abb.: 9 Mittlere Ozonkonzentrationswerte Lufthansa Cargo.	31
Abb.: 10 Maximale Ozonkonzentrationswerte Lufthansa Cargo.	32
Abb.: 11 1-h-Werte von O ₃ Lufthansa Cargo	32
Abb.: 12 3-h-Werte von O ₃ Lufthansa Cargo	33
Abb.: 13 Varianz der Cargo-Flughöhen.	33
Abb.: 14 Varianz der Cargo-Flugdauer.	34
Abb.: 15 Mittlere Ozonkonzentrationswerte Lufthansa Passage.	36
Abb.: 16 Maximal Ozonkonzentrationswerte Lufthansa Cargo.	37
Abb.: 17 Varianz der Flughöhen Lufthansa Passage	37
Abb.: 18 Varianz Flugdauer Lufthansa Passage.	37
Abb.: 19 Graphische Übersicht über Anzahl der Studien pro Gruppe	41
Abb.: 20 Geschlechterverteilung der Einzelexpositionen Kerngruppe	43
Abb.: 21 Alter der Probanden in Jahren Kerngruppe	43
Abb.: 22 Überblick über die Dauer der Ozoninhalationen Kerngruppe	44
Abb.: 23 Ozonkonzentrationen Kerngruppe	44
Abb.: 24 Minutenventilation während der Bewegungsphasen Kerngruppe	45
Abb.: 25 Prozentualer Abfall von FEV ₁ nach Ozoninhalation Kerngruppe	45

Abb.: 26 Prozentualer Abfall von FVC nach Ozoninhalation Kerngruppe	46
Abb.: 27 Prozentualer Abfall der FEV ₁ in den jeweiligen Studien der Kerngruppe	47
Abb.: 28 Prozentualer Abfall der FVC in den jeweiligen Studien der Kerngruppe.....	48
Abb.: 29 Verwendete Ozonkonzentrationen in den einzelnen Gruppen	49
Abb.: 30 Dauer der Einzelexpositionen in den Gruppen 1-6	49
Abb.: 31 Reaktion von FEV ₁ versus Dosisleistung in der Gruppe 0	69
Abb.: 32 Reaktion von FEV ₁ versus Dosisleistung in der Gruppe 0 sowie den Gruppen 1, 2 ,4a und 4b	69
Abb.: 33 Reaktion von FEV ₁ versus Ozonkonzentration in der Gruppe 0	70
Abb.: 34 Reaktion von FEV ₁ versus normierte Minutenventilation in der Gruppe 0	71
Abb.: 35 Reaktion von FEV ₁ versus Gesamtdauer der Exposition in der Gruppe 0.....	71
Abb.: 36 Ozon-Konzentrationen in Studien mit Angaben zu Symptomen	85
Abb.: 37 Verteilung der einzelnen Expositionen pro Konzentrationsbereich.....	86
Abb.: 38 Altersverteilung der Probanden Studien zelluläre Parameter	88
Abb.: 39 Konzentrationsbereiche Studien zelluläre Parameter.....	88
Abb.: 40 Expositionsdauer in Minuten Studien zelluläre Parameter	97

6.8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Ozongrenzwerte im terrestrischen Bereich	13
Tab. 2 Ergebnisse der Schlagwortsuche in der Literaturlatenbank Medline	22
Tab. 3 Messdaten von gängigen Flugprofilen der Lufthansa Cargo AG.	31
Tab. 4 Messdaten von gängigen Flugprofilen der Lufthansa Passage AG	35
Tab. 5 Anzahl der Einzelstudien und –expositionen pro Gruppe	40
Tab. 6 Übersicht über die Studien der Kerngruppe.....	46
Tab. 7 Prozentuale Änderung in FEV ₁ versus Konzentration Kerngruppe	49
Tab. 8 Prozentuale Änderung in FEV ₁ versus Gesamtdauer Kerngruppe	49
Tab. 9 Prozentuale Änderung in FEV ₁ versus Belastungsdauer Kerngruppe	50
Tab. 10 Prozentuale Änderung in FEV ₁ versus normierte Ventilation unter Belastung Kerngruppe.....	50
Tab. 11 Prozentuale Änderung in FVC versus Konzentration Kerngruppe.....	50
Tab. 12 Prozentuale Änderung in FVC versus Gesamtdauer Kerngruppe	50
Tab. 13 Prozentuale Änderung in FVC versus Belastungsdauer Kerngruppe	50
Tab. 14 Prozentuale Änderung in FVC Kerngruppe.....	51
Tab. 15 Prozentuale Änderung in FEV ₁ mit Gesamtdauer Kerngruppe	51
Tab. 16 Prozentuale Änderung in FEV ₁ mit Belastungsdauer Kerngruppe.....	52
Tab. 17 Prozentuale Änderung in FVC mit Gesamtdauer Kerngruppe	52
Tab. 18 Prozentuale Änderung in FVC mit Belastungsdauer Kerngruppe	52
Tab. 19 Prozentuale Änderung in FEV ₁ ohne Gesamt- und Belastungsdauer Kerngruppe	53
Tab. 20 Prozentuale Änderung in FVC ohne Gesamt- und Belastungsdauer Kerngruppe	53
Tab. 21 Prozentuale Änderung in FEV ₁ für Dosisleistung und Gesamtdauer Kerngruppe	54
Tab. 22 Prozentuale Änderung in FEV ₁ für Dosisleistung und Belastungsdauer Kerngruppe.....	54
Tab. 23 Prozentuale Änderung in FVC für Dosisleistung und Gesamtdauer Kerngruppe	55
Tab. 24 Prozentuale Änderung in FVC für Dosisleistung und Belastungsdauer Kerngruppe	55

Tab. 25 Prozentuale Änderung in FEV ₁ mit Dosisleistung als Prädiktor Kerngruppe	55
Tab. 26 Prozentuale Änderung in FVC mit Dosisleistung als Prädiktor Kerngruppe	55
Tab. 27 Prozentuale Änderung in FEV ₁ mit Dosisleistung (als Prädiktor bei Standard- Regression mit Achsenabschnitt Null	56
Tab. 28 Prozentuale Änderung in FVC mit Dosisleistung als Prädiktor bei Standard- Regression mit Achsenabschnitt Null Kerngruppe	56
Tab. 29 Prozentuale Änderung in FEV ₁ mit Belastungsdauer Gruppe 0 + Gruppe 1	58
Tab. 30 Prozentuale Änderung in FEV ₁ ohne Belastungsdauer 0 + Gruppe 1	58
Tab. 31 Prozentuale Änderung in FEV ₁ mit Belastungsdauer Gruppe 0 +4a	58
Tab. 32 Prozentuale Änderung in FEV ₁ ohne Belastungsdauer 0 +4a.....	58
Tab. 33 Prozentuale Änderung in FEV ₁ mit Belastungsdauer Gruppen 0,4a,2	59
Tab. 34 Prozentuale Änderung in FEV ₁ ohne Belastungsdauer Gruppen 0,4a,2	59
Tab. 35 Prozentuale Änderung in FEV ₁ mit Belastungsdauer Gruppen 0,4a,2,4b	59
Tab. 36 Prozentuale Änderung in FEV ₁ ohne Belastungsdauer Gruppen 0,4a,2,4b.....	59
Tab. 37 Prozentuale Änderung in FEV ₁ mit Belastungsdauer Gruppen 0,4a,2,4b,3	60
Tab. 38 Prozentuale Änderung in FEV ₁ ohne Belastungsdauer 0,4a, 2,4b,.....	60
Tab. 39 Prozentuale Änderung in FEV ₁ mit Belastungsdauer 0,4a, 2, 4b,5	60
Tab. 40 Prozentuale Änderung in FEV ₁ ohne Belastungsdauer 0,4a, 2,4b,5.....	60
Tab. 41 Prozentuale Änderung in FEV ₁ mit Belastungsdauer 0,4a, 2, 4b,5,6	61
Tab. 42 Prozentuale Änderung in FEV ₁ ohne Belastungsdauer 0,4a, 2, 4b,5,6.....	61
Tab. 43 Prozentuale Änderung in FVC mit Belastungsdauer Gruppen 0,1	62
Tab. 44 Prozentuale Änderung in FVC ohne Belastungsdauer Gruppen 0,1	62
Tab. 45 Prozentuale Änderung in FVC mit Belastungsdauer Gruppen 0,1,2	62
Tab. 46 Prozentuale Änderung in FVC ohne Belastungsdauer Gruppen 0,1,2.....	62
Tab. 47 Prozentuale Änderung in FVC mit Belastungsdauer Gruppen 0,1,2,3	63
Tab. 48 Prozentuale Änderung in FVC ohne Belastungsdauer Gruppen 0,1,2,3.....	63
Tab. 49 Prozentuale Änderung in FVC mit Belastungsdauer Gruppen 0,1,2,3,5	63

Tab. 50 Prozentuale Änderung in FVC ohne Belastungsdauer Gruppen 0,1,2,3,5.....	63
Tab. 51 Prozentuale Änderung in FVC mit Belastungsdauer Gruppen 0,1,2,3,5,6	63
Tab. 52 Prozentuale Änderung in FVC ohne Belastungsdauer Gruppen 0,1,2,3,5,6.....	64
Tab. 53 Regression von FEV ₁ auf ppm in dem erweiterten Datensatz	64
Tab. 54 Regression von FEV ₁ auf die Dosisleistung in dem erweiterten Datensatz5	64
Tab. 55 Regression von FVC auf ppm in dem erweiterten Datensatz	65
Tab. 56 Regression von FVC auf die Dosisleistung in dem erweiterten Datensatz	65
Tab. 57 Meta-Analytische Regression von FEV ₁ auf die Dosisleistung in dem Datensatz der Gruppe 0 (Kern)	66
Tab. 58 Meta-Analytische Regression von FEV ₁ auf die Dosisleistung in dem Datensatz der Gruppe 0 (Kern), sowie 1, 2, 4a, 4b.	66
Tab. 59 Eigenmessung von Ozonkonzentrationen bei Frachtflügen durch die LH Cargo	71
Tab. 60 Mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FEV ₁ bei den in Tabelle 59 angenommenen Konzentrationen sowie Ventilationsraten von 5 und 10 L/min/BSA. Gruppe 0.....	72
Tab. 61 Mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FEV ₁ bei den in Tabelle 59 angenommenen Konzentrationen sowie Ventilationsraten von 5 und 10 L/min/BSA. Gruppen 0, 1, 4a, 2 und 4b.	73
Tab. 62 Mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FVC bei den in Tabelle 59 angenommenen Konzentrationen sowie Ventilationsraten von 5 und 10 L/min/BSA. Gruppe 0.....	74
Tab. 63 Mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FVC bei den in Tabelle 59 angenommenen Konzentrationen sowie Ventilationsraten von 5 und 10 L/min/BSA. Gruppen 0, 1, 4a, 2 und 4b.	75
Tab. 64 Mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FEV ₁ bei den in Tabelle 59 angenommenen Konzentrationen sowie Ventilationsraten von 5 und 10 L/min/BSA. Gruppe 0	77

Tab. 65 Mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FEV ₁ bei den in Tabelle 59 angenommenen Konzentrationen sowie Ventilationsraten von 5 und 10 L/min/BSA. 0, 1, 4a, 2 und 4b.....	78
Tab. 66 Mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FEV ₁ bei den in Tabelle 59 angenommenen Konzentrationen sowie Ventilationsraten von 5 und 10 L/min/BSA. Gruppe 0 (Kern) bei einem fixierten Achsenabschnitt von Null.	80
Tab. 67 Mittlere erwartete prozentuale Änderungen von FVC bei den in Tabelle 59 angenommenen Konzentrationen sowie Ventilationsraten von 5 und 10 L/min/BSA. Gruppe 0 (Kern) bei einem fixierten Achsenabschnitt von Null.	81
Tab. 68 Überblick über die in einem Teil der Studien angegebenen Symptome.....	82
Tab. 69 Übersicht über die Angaben von Symptomen	85
Tab. 70 Tierexperimentelle Studien zu Tumorinzidenz und Genotoxizität von inhalativer Ozonexposition.....	117

7 Literaturverzeichnis Gutachten

1. **Falbe J.** RM. Römpp-Chemie Lexikon, 9. Auflage, Bd 4, M-Pk, Seiten 3185ff. 3185ff.
2. **Beck V-H.** Ozon-Handbuch-Grundlagen, Prävention, Therapie. Landsberg a.L.(1995). II-I, Seite 1 ff.
3. **Schonbein CF.** On some Secondary Physiological Effects produced by Atmospheric Electricity. Med Chir Trans. 1851;34:205-20.
4. **Kelly FJ,** Mudway I, Krishna MT, Holgate ST. The free radical basis of air pollution: focus on ozone. Respir Med. 1995 Nov;89(10):647-56.
5. **Gerrity TR,** Weaver RA, Berntsen J, House DE, O'Neil JJ. Extrathoracic and intrathoracic removal of O₃ in tidal-breathing humans. J Appl Physiol. 1988 Jul;65(1):393-400.
6. **Bayr. Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen.** Ozon-Wirkung auf Mensch und Umwelt. Aufl. 1, Juli 1995. Seite 26 ff.
7. **Pryor WA.** How far does ozone penetrate into the pulmonary air/tissue boundary before it reacts? Free Radic Biol Med. 1992;12(1):83-8.
8. **Pryor WA,** Squadrito GL, Friedman M. A new mechanism for the toxicity of ozone. Toxicol Lett. 1995 Dec;82-83:287-93.
9. **Kafoury RM,** Pryor WA, Squadrito GL, Salgo MG, Zou X, Friedman M. Induction of inflammatory mediators in human airway epithelial cells by lipid ozonation products. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Dec;160(6):1934-42.
10. **Li Z,** Tighe RM, Feng F, Ledford JG, Hollingsworth JW. Genes of innate immunity and the biological response to inhaled ozone. J Biochem Mol Toxicol. 2013 Jan;27(1):3-16. PubMed PMID: 23169704.
11. **Schelegle ES,** Eldridge MW, Cross CE, Walby WF, Adams WC. Differential effects of airway anesthesia on ozone-induced pulmonary responses in human subjects. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Apr;163(5):1121-7.

-
12. **McDonnell WF**, Horstman DH, Abdul-Salaam S, Raggio LJ, Green JA. The respiratory responses of subjects with allergic rhinitis to ozone exposure and their relationship to nonspecific airway reactivity. *Toxicol Ind Health*. 1987 Dec;3(4):507-17.
 13. **Silverman F**, Folinsbee LJ, Barnard J, Shephard RJ. Pulmonary function changes in ozone-interaction of concentration and ventilation. *J Appl Physiol*. 1976 Dec;41(6):859-64.
 14. **Adams WC**, Savin WM, Christo AE. Detection of ozone toxicity during continuous exercise via the effective dose concept. *J Appl Physiol*. 1981 Aug;51(2):415-22.
 15. **Drechsler-Parks DM**, Horvath SM, Bedi JF. The "effective dose" concept in older adults exposed to ozone. *Exp Gerontol*. 1990;25(2):107-15.
 16. **Hazucha MJ**, Folinsbee LJ, Bromberg PA. Distribution and reproducibility of spirometric response to ozone by gender and age. *J Appl Physiol*. 2003 Nov;95(5):1917-25.
 17. **Alexis NE**, Zhou H, Lay JC, Harris B, Hernandez ML, Lu TS, et al. The glutathione-S-transferase Mu 1 null genotype modulates ozone-induced airway inflammation in human subjects. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009 Dec;124(6):1222-8 e5.
 18. **Gong H, Jr.**, Shamoo DA, Anderson KR, Linn WS. Responses of older men with and without chronic obstructive pulmonary disease to prolonged ozone exposure. *Arch Environ Health*. 1997 Jan-Feb;52(1):18-25.
 19. **Kehrl HR**, Hazucha MJ, Solic JJ, Bromberg PA. Responses of subjects with chronic obstructive pulmonary disease after exposures to 0.3 ppm ozone. *Am Rev Respir Dis*. 1985 May;131(5):719-24.
 20. **Solic JJ**, Hazucha MJ, Bromberg PA. The acute effects of 0.2 ppm ozone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1982 Jun;125(6):664-9.
 21. **Hernandez ML**, Lay JC, Harris B, Esther CR, Jr., Brickey WJ, Bromberg PA, et al. Atopic asthmatic subjects but not atopic subjects without asthma have enhanced inflammatory response to ozone. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Sep;126(3):537-44 e1.
 22. **Bosson J**, Stenfors N, Bucht A, Helleday R, Pourazar J, Holgate ST, et al. Ozone-induced bronchial epithelial cytokine expression differs between healthy and asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy*. 2003 Jun;33(6):777-82.

-
23. **Drechsler-Parks DM**, Bedi JF, Horvath SM. Pulmonary function responses of older men and women to ozone exposure. *Exp Gerontol*. 1987;22(2):91-101.
 24. **Gong H**, Jr., McManus MS, Linn WS. Attenuated response to repeated daily ozone exposures in asthmatic subjects. *Arch Environ Health*. 1997 Jan-Feb;52(1):34-41.
 25. **Bedi JF**, Horvath SM, Drechsler-Parks DM. Adaptation by older individuals repeatedly exposed to 0.45 parts per million ozone for two hours. *JAPCA*. 1989 Feb;39(2):194-9.
 26. **Farrell BP**, Kerr HD, Kulle TJ, Sauder LR, Young JL. Adaptation in human subjects to the effects of inhaled ozone after repeated exposure. *Am Rev Respir Dis*. 1979 May;119(5):725-30.
 27. **McDonnell WF**, 3rd, Horstman DH, Abdul-Salaam S, House DE. Reproducibility of individual responses to ozone exposure. *Am Rev Respir Dis*. 1985 Jan;131(1):36-40.
 28. **Gong H**, Jr., Bradley PW, Simmons MS, Tashkin DP. Impaired exercise performance and pulmonary function in elite cyclists during low-level ozone exposure in a hot environment. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Oct;134(4):726-33.
 29. **Savin WM**, Adams WC. Effects of oxone inhalation on work performance and VO₂ max. *J Appl Physiol*. 1979 Feb;46(2):309-14.
 30. **Folinsbee LJ**, Bedi JF, Horvath SM. Respiratory responses in humans repeatedly exposed to low concentrations of ozone. *Am Rev Respir Dis*. 1980 Mar;121(3):431-9.
 31. **DeLucia AJ**, Adams WC. Effects of O₃ inhalation during exercise on pulmonary function and blood biochemistry. *J Appl Physiol*. 1977 Jul;43(1):75-81.
 32. **Holtzman MJ**, Cunningham JH, Sheller JR, Irsigler GB, Nadel JA, Boushey HA. Effect of ozone on bronchial reactivity in atopic and nonatopic subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1979 Nov;120(5):1059-67.
 33. **Hernandez ML**, Harris B, Lay JC, Bromberg PA, Diaz-Sanchez D, Devlin RB, et al. Comparative airway inflammatory response of normal volunteers to ozone and lipopolysaccharide challenge. *Inhal Toxicol*. 2010 Jul;22(8):648-56.
 34. **McDonald RJ**, Usachenko J. Neutrophils injure bronchial epithelium after ozone exposure. *Inflammation*. 1999 Feb;23(1):63-73.

-
35. **Graham D**, Henderson F, House D. Neutrophil influx measured in nasal lavages of humans exposed to ozone. *Arch Environ Health*. 1988 May-Jun;43(3):228-33.
36. **Devlin RB**, McKinnon KP, Noah T, Becker S, Koren HS. Ozone-induced release of cytokines and fibronectin by alveolar macrophages and airway epithelial cells. *Am J Physiol*. 1994 Jun;266(6 Pt 1):L612-9.
37. **National Toxicology P**. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ozone (CAS No. 10028-15-6) and Ozone/NNK (CAS No. 10028-15-6/ 64091-91-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*. 1994 Oct;440:1-314.
38. **A. Beyer HG**, K. Hentschel, V. Spiegel-Ciobanu. Literaturreport zum Thema "Ozon beim Schweißen und verwandten Verfahren". 2002. Epub NordSüd.http://www.bghm.de/fileadmin/user_upload/Arbeitsschuetzer/Fachinformationen/Schweissen/Literaturreport_Ozon_beim_Schweissen.pdf (abgerufen am 15.04.2013)).
39. **Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin**. Gefahrstoffverordnung vom 23.12.2004. BGBl I:3758. Epub <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Rechtstexte/Gefahrstoffverordnung.html> (abgerufen am 29.10.2012).
40. **Technische Regeln für Gefahrstoffe**, Carl Heymanns Verlag GmbH, Köln 2007; TRGS 900 Ausgabe Dezember 2007 2.4. Absatz 5
41. **MAK-und BAT-Werte-Liste 2012**: Maximale Arbeitsplatzkonzentration und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte, Mitteilung 48, Seite 9. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9783527666027.ch1/pdf> (abgerufen am 12.01.2013)
42. **Beck V-H**. Ozon-Handbuch-Grundlagen, Prävention, Therapie. Landsberg a.L.(1995). III-2.1: 50
43. **The MAK Collection for Occupational Health and Safety**. Ozon Nachtrag 1995, MAK-Lieferung 1995, Seite 1ff. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb1002815d0021/pdf> (abgerufen am 08.04.2013).
44. **MAK-und BAT-Werte-Liste 2012**: Maximale Arbeitsplatzkonzentration und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte, Mitteilung 48, Seite 155. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9783527666027.ch1/pdf> (abgerufen am 12.01.2013)

-
45. **Rubin MB.** THE HISTORY OF OZONE. THE SCHÖNBEIN PERIOD, 1839-1868. Bull Hist Chem. 2002;26(1):40-56.
46. **Bundesministerium der Justiz,** Arbeitsschutzgesetz, Ausfertigungsdatum 07.08.1996 Epub <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/arbschg/gesamt.pdf>, §4Arbeitsschutzgesetz, abgerufen am 30.01.2013).
47. **Kulle TJ,** Sauder LR, Kerr HD, Farrell BP, Bermel MS, Smith DM. Duration of pulmonary function adaptation to ozone in humans. Am Ind Hyg Assoc J. 1982 Nov;43(11):832-7.
48. **Kim CS,** Alexis NE, Rappold AG, Kehrl H, Hazucha MJ, Lay JC, et al. Lung function and inflammatory responses in healthy young adults exposed to 0.06 ppm ozone for 6.6 hours. Am J Respir Crit Care Med. 2011 May 1;183(9):1215-21.
49. **Adams WC.** Feasibility study of prolonged ozone inhalation exposure via face mask. Inhal Toxicol. 2000 Apr;12(4):299-313.
50. **Aris RM,** Tager I, Christian D, Kelly T, Balmes JR. Methacholine responsiveness is not associated with O₃-induced decreases in FEV₁. Chest. 1995 Mar;107(3):621-8.
51. **Bennett WD,** Hazucha MJ, Folinsbee LJ, Bromberg PA, Kissling GE, London SJ. Acute pulmonary function response to ozone in young adults as a function of body mass index. Inhal Toxicol. 2007 Nov;19(14):1147-54.
52. **Brookes KA,** Adams WC, Schelegle ES. O₃ 0.35 ppm O₃ exposure induces hyperresponsiveness on 24-h reexposure to 0.20 ppm O₃. J Appl Physiol. 1989 Jun;66(6):2756-62.
53. **Frank R,** Liu MC, Spannhake EW, Mlynarek S, Macri K, Weinmann GG. Repetitive ozone exposure of young adults: evidence of persistent small airway dysfunction. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Oct 1;164(7):1253-60.
54. **Hazucha MJ,** Madden M, Pape G, Becker S, Devlin R, Koren HS, et al. Effects of cyclo-oxygenase inhibition on ozone-induced respiratory inflammation and lung function changes. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1996;73(1-2):17-27.
55. **Adams WC.** Comparison of chamber 6.6-h exposures to 0.04-0.08 PPM ozone via square-wave and triangular profiles on pulmonary responses. Inhal Toxicol. 2006 Feb;18(2):127-36.

-
56. **Chatham MD**, Eppler JH, Jr., Sauder LR, Green D, Kulle TJ. Evaluation of the effects of vitamin C on ozone-induced bronchoconstriction in normal subjects. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;498:269-79.
57. **Weinmann GG**, Bowes SM, Gerbase MW, Kimball AW, Frank R. Response to acute ozone exposure in healthy men. Results of a screening procedure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Jan;151(1):33-40.
58. **Hazucha MJ**, Folinsbee LJ, Seal E, Jr. Effects of steady-state and variable ozone concentration profiles on pulmonary function. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Dec;146(6):1487-93.
59. **Jorres R**, Nowak D, Magnussen H. The effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Jan;153(1):56-64.
60. **McKittrick T**, Adams WC. Pulmonary function response to equivalent doses of ozone consequent to intermittent and continuous exercise. *Arch Environ Health.* 1995 Mar-Apr;50(2):153-8.
61. **Vagaggini B**, Cianchetti S, Bartoli M, Ricci M, Bacci E, Dente FL, et al. Prednisone blunts airway neutrophilic inflammatory response due to ozone exposure in asthmatic subjects. *Respiration.* 2007;74(1):61-8.
62. **Higgins J**, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* updated March 2011 (Version 5.1.0). Epub <http://handbook.cochrane.org/> (abgerufen am 14.03.2013)
63. **Felson DT**. Bias in meta-analytic research. *J Clin Epidemiol.* 1992 Aug;45(8):885-92.
64. **Egger M**, Zellweger-Zahner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet.* 1997 Aug 2;350(9074):326-9.
65. **Hackney JD**, Linn WS, Mohler JG, Collier CR. Adaptation to short-term respiratory effects of ozone in men exposed repeatedly. *J Appl Physiol.* 1977 Jul;43(1):82-5.
66. **Horvath SM**, Gliner JA, Folinsbee LJ. Adaptation to ozone: duration of effect. *Am Rev Respir Dis.* 1981 May;123(5):496-9.
67. **Kulle TJ**, Sauder LR, Hebel JR, Chatham MD. Ozone response relationships in healthy nonsmokers. *Am Rev Respir Dis.* 1985 Jul;132(1):36-41.

-
68. **Mudway IS**, Stenfors N, Blomberg A, Helleday R, Dunster C, Marklund SL, et al. Differences in basal airway antioxidant concentrations are not predictive of individual responsiveness to ozone: a comparison of healthy and mild asthmatic subjects. *Free Radic Biol Med*. 2001 Oct 15;31(8):962-74.
69. **Basha MA**, Gross KB, Gwizdala CJ, Haidar AH, Popovich J, Jr. Bronchoalveolar lavage neutrophilia in asthmatic and healthy volunteers after controlled exposure to ozone and filtered purified air. *Chest*. 1994 Dec;106(6):1757-65.
70. **Kerr HD**, Kulle TJ, McIlhany ML, Swidersky P. Effects of ozone on pulmonary function in normal subjects. An environmental-chamber study. *Am Rev Respir Dis*. 1975 Jun;111(6):763-73.
71. **Hackney JD**, Linn WS, Mohler JG, Pedersen EE, Breisacher P, Russo A. Experimental studies on human health effects of air pollutants. II. Four-hour exposure to ozone alone and in combination with other pollutant gases. *Arch Environ Health*. 1975 Aug;30(8):379-84.
72. **Folinsbee LJ**, Horvath SM. Persistence of the acute effects of ozone exposure. *Aviation, space, and environmental medicine*. 1986 Dec;57(12 Pt 1):1136-43
73. **Folinsbee LJ**, Bedi JF, Horvath SM. Combined effects of ozone and nitrogen dioxide on respiratory function in man. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1981 Jul;42(7):534-41.
74. **McDonnell WF**, Horstman DH, Hazucha MJ, Seal E, Jr., Haak ED, Salaam SA, et al. Pulmonary effects of ozone exposure during exercise: dose-response characteristics. *J Appl Physiol*. 1983 May;54(5):1345-52.
75. **Seal E, Jr.**, McDonnell WF, House DE, Salaam SA, Dewitt PJ, Butler SO, et al. The pulmonary response of white and black adults to six concentrations of ozone. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Apr;147(4):804-10.
76. **Balmes JR**, Chen LL, Scannell C, Tager I, Christian D, Hearne PQ, et al. Ozone-induced decrements in FEV1 and FVC do not correlate with measures of inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Mar;153(3):904-9.
77. **Aris RM**, Christian D, Hearne PQ, Kerr K, Finkbeiner WE, Balmes JR. Ozone-induced airway inflammation in human subjects as determined by airway lavage and biopsy. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Nov;148(5):1363-72.

-
78. **McDonnell WF**, Kehrl HR, Abdul-Salaam S, Ives PJ, Folinsbee LJ, Devlin RB, et al. Respiratory response of humans exposed to low levels of ozone for 6.6 hours. *Arch Environ Health*. 1991 May-Jun;46(3):145-50.
79. **Horstman DH**, Folinsbee LJ, Ives PJ, Abdul-Salaam S, McDonnell WF. Ozone concentration and pulmonary response relationships for 6.6-hour exposures with five hours of moderate exercise to 0.08, 0.10, and 0.12 ppm. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Nov;142(5):1158-63.
80. **Silverman F**. Asthma and respiratory irritants (ozone). *Environ Health Perspect*. 1979 Apr;29:131-6.
81. **Bedi JF**, Horvath SM, Folinsbee LJ. Human exposure to sulfur dioxide and ozone in a high temperature-humidity environment. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1982 Jan;43(1):26-30.
82. **Folinsbee LJ**, Silverman F, Shepard RJ. Decrease of maximum work performance following ozone exposure. *J Appl Physiol*. 1977 Apr;42(4):531-6.
83. **Christian DL**, Chen LL, Scannell CH, Ferrando RE, Welch BS, Balmes JR. Ozone-induced inflammation is attenuated with multiday exposure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Aug;158(2):532-7.
84. **Drechsler-Parks DM**. The dose-response relationship in older men exposed to ozone. *Exp Gerontol*. 1995 Jan-Feb;30(1):65-75.
85. **McKenzie DC**, Stirling DR, Fadl S, Allen M. The effects of salbutamol on pulmonary function in cyclists exposed to ozone: a pilot study. *Can J Sport Sci*. 1987 Mar;12(1):46-8.
86. **Folinsbee LJ**, Bedi JF, Horvath SM. Pulmonary function changes after 1 h continuous heavy exercise in 0.21 ppm ozone. *J Appl Physiol*. 1984 Oct;57(4):984-8.
87. **Arjomandi M**, Witten A, Abbritti E, Reintjes K, Schmidlin I, Zhai W, et al. Repeated exposure to ozone increases alveolar macrophage recruitment into asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Aug 15;172(4):427-32.
98. **Strom-Tejsen P**, Weschler CJ, Wargocki P, Myskow D, Zarzycka J. The influence of ozone on self-evaluation of symptoms in a simulated aircraft cabin. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2008 May;18(3):272-81.
89. **Chang LY**, Huang Y, Stockstill BL, Graham JA, Grose EC, Menache MG, et al. Epithelial injury and interstitial fibrosis in the proximal alveolar regions of rats chronically

exposed to a simulated pattern of urban ambient ozone. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1992 Aug;115(2):241-52.

90. **Koren HS**, Devlin RB, Graham DE, Mann R, McGee MP, Horstman DH, et al. Ozone-induced inflammation in the lower airways of human subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Feb;139(2):407-15.

91. **Schelegle ES**, Siefkin AD, McDonald RJ. Time course of ozone-induced neutrophilia in normal humans. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Jun;143(6):1353-8.

92. **Seltzer J**, Bigby BG, Stulbarg M, Holtzman MJ, Nadel JA, Ueki IF, et al. O₃-induced change in bronchial reactivity to methacholine and airway inflammation in humans. *J Appl Physiol.* 1986 Apr;60(4):1321-6.

93. **Devlin RB**, McDonnell WF, Mann R, Becker S, House DE, Schreinemachers D, et al. Exposure of humans to ambient levels of ozone for 6.6 hours causes cellular and biochemical changes in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1991 Jan;4(1):72-81.

94. **Alexis NE**, Lay JC, Hazucha M, Harris B, Hernandez ML, Bromberg PA, et al. Low-level ozone exposure induces airways inflammation and modifies cell surface phenotypes in healthy humans. *Inhal Toxicol.* 2010 Jun;22(7):593-600.

95. **Coffey MJ**, Wheeler CS, Gross KB, Eschenbacher WL, Sporn PH, Peters-Golden M. Increased 5-lipoxygenase metabolism in the lungs of human subjects exposed to ozone. *Toxicology.* 1996 Dec 18;114(3):187-97.

96. **Graham DE**, Koren HS. Biomarkers of inflammation in ozone-exposed humans. Comparison of the nasal and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis.* 1990 Jul;142(1):152-6.

97. **Tank J**, Biller H, Heusser K, Holz O, Diedrich A, Framke T, et al. Effect of acute ozone induced airway inflammation on human sympathetic nerve traffic: a randomized, placebo controlled, crossover study. *PloS one.* 2011;6(4):e18737.

98. **Kehrl HR**, Vincent LM, Kowalsky RJ, Horstman DH, O'Neil JJ, McCartney WH, et al. Ozone exposure increases respiratory epithelial permeability in humans. *Am Rev Respir Dis.* 1987 May;135(5):1124-8.

99. **Devlin RB**, McDonnell WF, Becker S, Madden MC, McGee MP, Perez R, et al. Time-dependent changes of inflammatory mediators in the lungs of humans exposed to 0.4

ppm ozone for 2 hr: a comparison of mediators found in bronchoalveolar lavage fluid 1 and 18 hr after exposure. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996 May;138(1):176-85.

100. **Corradi M**, Alinovi R, Goldoni M, Vettori M, Folesani G, Mozzoni P, et al. Biomarkers of oxidative stress after controlled human exposure to ozone. *Toxicol Lett.* 2002 Aug 5;134(1-3):219-25.

101. **Hotchkiss JA**, Harkema JR, Kirkpatrick DT, Henderson RF. Response of rat alveolar macrophages to ozone: quantitative assessment of population size, morphology, and proliferation following acute exposure. *Exp Lung Res.* 1989;15(1):1-16.

102. **Arsalane K**, Gosset P, Vanhee D, Voisin C, Hamid Q, Tonnel AB, et al. Ozone stimulates synthesis of inflammatory cytokines by alveolar macrophages in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995 Jul;13(1):60-8.

103. **Dahl M**, Bauer AK, Arredouani M, Soininen R, Tryggvason K, Kleeberger SR, et al. Protection against inhaled oxidants through scavenging of oxidized lipids by macrophage receptors MARCO and SR-AI/II. *J Clin Invest.* 2007 Mar;117(3):757-64.

104. **Jorres RA**, Holz O, Zachgo W, Timm P, Koschyk S, Muller B, et al. The effect of repeated ozone exposures on inflammatory markers in bronchoalveolar lavage fluid and mucosal biopsies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jun;161(6):1855-61

105. **Holz O**, Jorres RA, Timm P, Mucke M, Richter K, Koschyk S, et al. Ozone-induced airway inflammatory changes differ between individuals and are reproducible. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Mar;159(3):776-84.

106. **Hiltermann TJ**, Stolk J, Hiemstra PS, Fokkens PH, Rombout PJ, Sont JK, et al. Effect of ozone exposure on maximal airway narrowing in non-asthmatic and asthmatic subjects. *Clin Sci (Lond).* 1995 Dec;89(6):619-24.

107. **Scannell C**, Chen L, Aris RM, Tager I, Christian D, Ferrando R, et al. Greater ozone-induced inflammatory responses in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Jul;154(1):24-9.

108. **Linn WS**, Buckley RD, Spier CE, Blessey RL, Jones MP, Fischer DA, et al. Health effects of ozone exposure in asthmatics. *Am Rev Respir Dis.* 1978 May;117(5):835-43.

109. **Vagaggini B**, Taccola M, Cianchetti S, Carnevali S, Bartoli ML, Bacci E, et al. Ozone exposure increases eosinophilic airway response induced by previous allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Oct 15;166(8):1073-7.

-
110. **Holz O**, Mucke M, Paasch K, Bohme S, Timm P, Richter K, et al. Repeated ozone exposures enhance bronchial allergen responses in subjects with rhinitis or asthma. *Clin Exp Allergy*. 2002 May;32(5):681-9.
111. **Arjomandi M**, Tager IB, Bastaki M, Chen C, Holland N, Balmes JR. Is there an association between lifetime cumulative exposure and acute pulmonary responses to ozone? *J Occup Environ Med*. 2008 Mar;50(3):341-9.
112. **Mudway IS**, Kelly FJ. An investigation of inhaled ozone dose and the magnitude of airway inflammation in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 May 15;169(10):1089-95.
113. **McDonnell WF**. Individual variability in human lung function responses to ozone exposure. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1996 Oct 15;2(2-3):171-5.
114. **McDonnell WF**. Intersubject variability in human acute ozone responsiveness. *Pharmacogenetics*. 1991 Nov;1(2):110-3.
115. **Medina-Ramon M**, Schwartz J. Who is more vulnerable to die from ozone air pollution? *Epidemiology*. 2008 Sep;19(5):672-9.
116. **Bauer AK**, Kleeberger SR. Genetic mechanisms of susceptibility to ozone-induced lung disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Aug;1203:113-9.
117. **Yang IA**, Fong KM, Zimmerman PV, Holgate ST, Holloway JW. Genetic susceptibility to the respiratory effects of air pollution. *Thorax*. 2008 Jun;63(6):555-63.
118. **Kleeberger SR**, Levitt RC, Zhang LY, Longphre M, Harkema J, Jedlicka A, et al. Linkage analysis of susceptibility to ozone-induced lung inflammation in inbred mice. *Nat Genet*. 1997 Dec;17(4):475-8.
119. **Romieu I**, Sienra-Monge JJ, Ramirez-Aguilar M, Moreno-Macias H, Reyes-Ruiz NI, Estela del Rio-Navarro B, et al. Genetic polymorphism of GSTM1 and antioxidant supplementation influence lung function in relation to ozone exposure in asthmatic children in Mexico City. *Thorax*. 2004 Jan;59(1):8-10.
120. **Bergamaschi E**, De Palma G, Mozzoni P, Vanni S, Vettori MV, Broeckaert F, et al. Polymorphism of quinone-metabolizing enzymes and susceptibility to ozone-induced acute effects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 May;163(6):1426-31.

-
121. **Sousa SI**, Alvim-Ferraz MC, Martins FG. Health effects of ozone focusing on childhood asthma: What is now known - a review from an epidemiological point of view. *Chemosphere*. 2013 Feb;90(7):2051-8.
122. **Stafoggia M**, Forastiere F, Faustini A, Biggeri A, Bisanti L, Cadum E, et al. Susceptibility factors to ozone-related mortality: a population-based case-crossover analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Aug 1;182(3):376-84.
123. **Folinsbee LJ**, Bedi JF, Horvath SM. Pulmonary response to threshold levels of sulfur dioxide (1.0 ppm) and ozone (0.3 ppm). *J Appl Physiol*. 1985 Jun;58(6):1783-7.
124. **Superko HR**, Adams WC, Daly PW. Effects of ozone inhalation during exercise in selected patients with heart disease. *Am J Med*. 1984 Sep;77(3):463-70.
125. **Ball BA**, Folinsbee LJ, Peden DB, Kehrl HR. Allergen bronchoprovocation of patients with mild allergic asthma after ozone exposure. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1996 Sep;98(3):563-72.
126. **Hanania NA**, Tarlo SM, Silverman F, Urch B, Senathirajah N, Zamel N, et al. Effect of exposure to low levels of ozone on the response to inhaled allergen in allergic asthmatic patients. *Chest*. 1998 Sep;114(3):752-6.
127. **Bascom R**, Naclerio RM, Fitzgerald TK, Kagey-Sobotka A, Proud D. Effect of ozone inhalation on the response to nasal challenge with antigen of allergic subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Sep;142(3):594-601.
128. **Magnussen H**, Nowak D, Jorres R. [Experimental effects of air pollutants on healthy probands and asthmatic patients]. *Pneumologie*. 1994 Feb;48(2):85-8. PubMed PMID: 8183874. Epub 1994/02/01. Experimentelle Schadstoffeffekte bei Gesunden und Asthmatikern. ger.
129. **Alexis N**, Urch B, Tarlo S, Corey P, Pengelly D, O'Byrne P, et al. Cyclooxygenase metabolites play a different role in ozone-induced pulmonary function decline in asthmatics compared to normals. *Inhal Toxicol*. 2000 Dec;12(12):1205-24.
130. **Kreit JW**, Gross KB, Moore TB, Lorenzen TJ, D'Arcy J, Eschenbacher WL. Ozone-induced changes in pulmonary function and bronchial responsiveness in asthmatics. *J Appl Physiol*. 1989 Jan;66(1):217-22.

-
131. **Frampton MW**, Morrow PE, Cox C, Levy PC, Condemi JJ, Speers D, et al. Sulfuric acid aerosol followed by ozone exposure in healthy and asthmatic subjects. *Environ Res.* 1995 Apr;69(1):1-14.
132. **Linn WS**, Shamoo DA, Anderson KR, Peng RC, Avol EL, Hackney JD. Effects of prolonged, repeated exposure to ozone, sulfuric acid, and their combination in healthy and asthmatic volunteers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Aug;150(2):431-40.
133. **Weymer AR**, Gong H, Jr., Lyness A, Linn WS. Pre-exposure to ozone does not enhance or produce exercise-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Jun;149(6):1413-9.
134. **Hackney JD**, Linn WS, Buckley RD, Pedersen EE, Karuza SK, Law DC, et al. Experimental studies on human health effects of air pollutants: I. Design considerations. *Arch Environ Health.* 1975 Aug;30(8):373-8.
135. **Horvath SM**, Gliner JA, Matsen-Twisdale JA. Pulmonary function and maximum exercise responses following acute ozone exposure. *Aviation, space, and environmental medicine.* 1979 Sep;50(9):901-5.
136. **Peden DB**, Setzer RW, Jr., Devlin RB. Ozone exposure has both a priming effect on allergen-induced responses and an intrinsic inflammatory action in the nasal airways of perennially allergic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 May;151(5):1336-45.
137. **Wiester MJ**, Stevens MA, Menache MG, McKee JL, Jr., Gerrity TR. Ozone uptake in healthy adult males during quiet breathing. *Fundam Appl Toxicol.* 1996 Jan;29(1):102-9.
138. **Folinsbee LJ**, Horstman DH, Kehrl HR, Harder S, Abdul-Salaam S, Ives PJ. Respiratory responses to repeated prolonged exposure to 0.12 ppm ozone. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Jan;149(1):98-105.
139. **Linn WS**, Medway DA, Anzar UT, Valencia LM, Spier CE, Tsao FS, et al. Persistence of adaptation to ozone in volunteers exposed repeatedly for six weeks. *Am Rev Respir Dis.* 1982 May;125(5):491-5
140. **Ratto J**, Wong H, Liu J, Fahy J, Boushey H, Solomon C, et al. Effects of multiday exposure to ozone on airway inflammation as determined using sputum induction. *Environ Health Perspect.* 2006 Feb;114(2):209-12.

-
141. **Adams WC.** Human pulmonary responses with 30-minute time intervals of exercise and rest when exposed for 8 hours to 0.12 ppm ozone via square-wave and acute triangular profiles. *Inhal Toxicol.* 2006 May;18(6):413-22.
142. **Jerrett M,** Burnett RT, Pope CA, 3rd, Ito K, Thurston G, Krewski D, et al. Long-term ozone exposure and mortality. *N Engl J Med.* 2009 Mar 12;360(11):1085-95.
143. **McDonnell WF,** Abbey DE, Nishino N, Lebowitz MD. Long-term ambient ozone concentration and the incidence of asthma in nonsmoking adults: the AHSMOG Study. *Environ Res.* 1999 Feb;80(2 Pt 1):110-21.
144. **Olin AC,** Andersson E, Andersson M, Granung G, Hagberg S, Toren K. Prevalence of asthma and exhaled nitric oxide are increased in bleachery workers exposed to ozone. *Eur Respir J.* 2004 Jan;23(1):87-92.
145. **Hoffman CD,** Henneberger PK, Olin AC, Mehta A, Toren K. Exposure to ozone gases in pulp mills and the onset of rhinitis. *Scand J Work Environ Health.* 2004 Dec;30(6):445-9.
146. **Costa DL,** Tepper JS, Stevens MA, Watkinson WP, Doerfler DL, Gelzleichter TR, et al. Restrictive lung disease in rats exposed chronically to an urban profile of ozone. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 May;151(5):1512-8.
147. **Last JA,** Reiser KM, Tyler WS, Rucker RB. Long-term consequences of exposure to ozone. I. Lung collagen content. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1984 Jan;72(1):111-8.
148. **Melton CE.** Effects of long-term exposure to low levels of ozone: a review. *Aviation, space, and environmental medicine.* 1982 Feb;53(2):105-11.
149. **Boorman GA,** Sills RC, Grumbein S, Hailey R, Miller RA, Herbert RA. Long-term toxicity studies of ozone in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Lett.* 1995 Dec;82-83:301-6.
150. **Herbert RA,** Hailey JR, Grumbein S, Chou BJ, Sills RC, Haseman JK, et al. Two-year and lifetime toxicity and carcinogenicity studies of ozone in B6C3F1 mice. *Toxicologic pathology.* 1996 Sep-Oct;24(5):539-48.
151. **Hoogervorst EM,** de Vries A, Beems RB, van Oostrom CT, Wester PW, Vos JG, et al. Combined oral benzo[a]pyrene and inhalatory ozone exposure have no effect on lung tumor development in DNA repair-deficient Xpa mice. *Carcinogenesis.* 2003 Mar;24(3):613-9.

-
152. **Kim MY**, Cho MH. Tumorigenesis in B6C3F1 mice exposed to ozone in combination with 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and dietary dibutyl phthalate. *Toxicol Ind Health*. 2009 Apr;25(3):189-95.
153. **Kim MY**, Cho MY. Toxicity and carcinogenicity of ozone in combination with 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and dibutyl phthalate in B6C3F1 mice for 16 and 32 weeks. *Biomed Environ Sci*. 2009 Jun;22(3):216-22.
154. **Sills RC**, Hong HL, Greenwell A, Herbert RA, Boorman GA, Devereux TR. Increased frequency of K-ras mutations in lung neoplasms from female B6C3F1 mice exposed to ozone for 24 or 30 months. *Carcinogenesis*. 1995 Jul;16(7):1623-8.
155. **Witschi H**, Espiritu I, Pinkerton KE, Murphy K, Maronpot RR. Ozone carcinogenesis revisited. *Toxicol Sci*. 1999 Dec;52(2):162-7.
156. **Bornholdt J**, Dybdahl M, Vogel U, Hansen M, Loft S, Wallin H. Inhalation of ozone induces DNA strand breaks and inflammation in mice. *Mutat Res*. 2002 Sep 26;520(1-2):63-71.
157. **Kim MY**, Kim HW, Park JH, Kim JS, Jin H, Moon SH, et al. Molecular analysis of hprt mutation in B6C3F1 mice exposed to ozone alone and combined treatment of 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and/or dibutyl phthalate for 32 and 52 weeks. *J Vet Sci*. 2004 Dec;5(4):379-85.
158. **Kim MY**, Kim YC, Cho MH. Combined treatment with 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and dibutyl phthalate enhances ozone-induced genotoxicity in B6C3F1 mice. *Mutagenesis*. 2002 Jul;17(4):331-6.
159. **Hammer GP**, Blettner M, Zeeb H. Epidemiological studies of cancer in aircrew. *Radiat Prot Dosimetry*. 2009 Oct;136(4):232-9.
160. **Bhangar S**, Cowlin SC, Singer BC, Sextro RG, Nazaroff WW. Ozone levels in passenger cabins of commercial aircraft on North American and transoceanic routes. *Environ Sci Technol*. 2008 Jun 1;42(11):3938-43.
161. **Spengler JD**, Ludwig S, Weker RA. Ozone exposures during trans-continental and trans-Pacific flights. *Indoor Air*. 2004;14 Suppl 7:67-73.
162. **Weisel CP**, Weschler CJ, Mohan KR, Vallarino J, Spengler JD. Ozone and Ozone By-Products in the Cabins of Commercial Aircraft. *Environ Sci Technol*. 2013 Mar 21.

-
163. **Federal Aviation Administration** Cabin Air Quality Recommendations. http://www.faa.gov/about/initiatives/cabin_safety/rec_impl/, abgerufen am 15.04.2013 ed2002.
164. **Folinsbee LJ**, McDonnell WF, Horstman DH. Pulmonary function and symptom responses after 6.6-hour exposure to 0.12 ppm ozone with moderate exercise. *JAPCA*. 1988 Jan;38(1):28-35.
165. **Que LG**, Stiles JV, Sundy JS, Foster WM. Pulmonary Function, Bronchial Reactivity, and Epithelial Permeability are Response Phenotypes to Ozone and Develop Differentially in Healthy Humans. *J Appl Physiol*. 2011 Jun 23.
166. **Hazbun ME**, Hamilton R, Holian A, Eschenbacher WL. Ozone-induced increases in substance P and 8-epi-prostaglandin F2 alpha in the airways of human subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1993 Nov;9(5):568-72.
167. **Horstman DH**, Ball BA, Brown J, Gerrity T, Folinsbee LJ. Comparison of pulmonary responses of asthmatic and nonasthmatic subjects performing light exercise while exposed to a low level of ozone. *Toxicol Ind Health*. 1995 Jul-Aug;11(4):369-85.
168. **Weinmann GG**, Liu MC, Proud D, Weidenbach-Gerbase M, Hubbard W, Frank R. Ozone exposure in humans: inflammatory, small and peripheral airway responses. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Oct;152(4 Pt 1):1175-82.
169. **Alexis NE**, Lay JC, Haczku A, Gong H, Linn W, Hazucha MJ, et al. Fluticasone propionate protects against ozone-induced airway inflammation and modified immune cell activation markers in healthy volunteers. *Environ Health Perspect*. 2008 Jun;116(6):799-805. PubMed PMID: 18560537.
170. **Alfaro MF**, Walby WF, Adams WC, Schelegle ES. Breath condensate levels of 8-isoprostane and leukotriene B4 after ozone inhalation are greater in sensitive versus nonsensitive subjects. *Exp Lung Res*. 2007 Apr-May;33(3-4):115-33.
171. **Aris R**, Christian D, Tager I, Ngo L, Finkbeiner WE, Balmes JR. Effects of nitric acid gas alone or in combination with ozone on healthy volunteers. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Oct;148(4 Pt 1):965-73.
172. **Bedi JF**, Folinsbee LJ, Horvath SM, Ebenstein RS. Human exposure to sulfur dioxide and ozone: absence of a synergistic effect. *Arch Environ Health*. 1979 Jul-Aug;34(4):233-9.

-
173. **Bedi JF**, Drechsler-Parks DM, Horvath SM. Duration of increased pulmonary function sensitivity to an initial ozone exposure. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1985 Dec;46(12):731-4.
174. **Biller H**, Holz O, Windt H, Koch W, Muller M, Jorres RA, et al. Breath profiles by electronic nose correlate with systemic markers but not ozone response. *Respir Med*. 2011 Sep;105(9):1352-63.
175. **Fahy JV**, Wong HH, Liu JT, Boushey HA. Analysis of induced sputum after air and ozone exposures in healthy subjects. *Environ Res*. 1995 Aug;70(2):77-83.
176. **Fox SD**, Adams WC, Brookes KA, Lasley BL. Enhanced response to ozone exposure during the follicular phase of the menstrual cycle. *Environ Health Perspect*. 1993 Aug;101(3):242-4.
177. **Gerrity TR**, Bennett WD, Kehrl H, DeWitt PJ. Mucociliary clearance of inhaled particles measured at 2 h after ozone exposure in humans. *J Appl Physiol*. 1993 Jun;74(6):2984-9.
178. **Gerrity TR**, McDonnell WF, House DE. The relationship between delivered ozone dose and functional responses in humans. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994 Feb;124(2):275-83.
179. **Gong H**, Jr., Wong R, Sarma RJ, Linn WS, Sullivan ED, Shamoo DA, et al. Cardiovascular effects of ozone exposure in human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Aug;158(2):538-46.
180. **Gong H**, Jr., Simmons MS, Linn WS, McDonnell WF, Westerdahl D. Relationship between acute ozone responsiveness and chronic loss of lung function in residents of a high-ozone community. *Arch Environ Health*. 1998 Sep-Oct;53(5):313-9.
181. **Hazucha MJ**, Folinsbee LJ, Seal E, Bromberg PA. Lung function response of healthy women after sequential exposures to NO₂ and O₃. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Sep;150(3):642-7.
182. **Horvath SM**, Folinsbee LJ, Bedi JF. Combined effect of ozone and sulfuric acid on pulmonary function in man. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1987 Feb;48(2):94-8.
183. **Hynes B**, Silverman F, Cole P, Corey P. Effects of ozone exposure: a comparison between oral and nasal breathing. *Arch Environ Health*. 1988 Sep-Oct;43(5):357-60.

-
184. **Krishna MT**, Blomberg A, Biscione GL, Kelly F, Sandstrom T, Frew A, et al. Short-term ozone exposure upregulates P-selectin in normal human airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1798-803.
185. **Kulle TJ**, Kerr HD, Farrell BP, Sauder LR, Bermel MS. Pulmonary function and bronchial reactivity in human subjects with exposure to ozone and respirable sulfuric acid aerosol. *Am Rev Respir Dis*. 1982 Dec;126(6):996-1000.
186. **Linn WS**, Jones MP, Bachmayer EA, Clark KW, Karuza SK, Hackney JD. Effect of low-level exposure to ozone on arterial oxygenation in humans. *Am Rev Respir Dis*. 1979 May;119(5):731-40.
187. **Messineo TD**, Adams WC. Ozone inhalation effects in females varying widely in lung size: comparison with males. *J Appl Physiol*. 1990 Jul;69(1):96-103.
188. **Samet JM**, Hatch GE, Horstman D, Steck-Scott S, Arab L, Bromberg PA, et al. Effect of antioxidant supplementation on ozone-induced lung injury in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 1;164(5):819-25.
189. **Schelegle ES**, Adams WC, Giri SN, Siefkin AD. Acute ozone exposure increases plasma prostaglandin F2 alpha in ozone-sensitive human subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Jul;140(1):211-6.
190. **Stenfors N**, Pourazar J, Blomberg A, Krishna MT, Mudway I, Helleday R, et al. Effect of ozone on bronchial mucosal inflammation in asthmatic and healthy subjects. *Respir Med*. 2002 May;96(5):352-8.
191. **Hackney JD**, Linn WS, Buckley RD, Jones MP, Wightman LH, Karuza SK, et al. Vitamin E supplementation and respiratory effects of ozone in humans. *J Toxicol Environ Health*. 1981 Mar-Apr;7(3-4):383-90.
192. **Krishna MT**, Springall D, Meng QH, Withers N, Macleod D, Biscione G, et al. Effects of ozone on epithelium and sensory nerves in the bronchial mucosa of healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Sep;156(3 Pt 1):943-50.
193. **Nightingale JA**, Rogers DF, Chung KF, Barnes PJ. No effect of inhaled budesonide on the response to inhaled ozone in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb;161(2 Pt 1):479-86.

-
194. **Weinmann GG**, Weidenbach-Gerbase M, Foster WM, Zacur H, Frank R. Evidence for ozone-induced small-airway dysfunction: lack of menstrual-cycle and gender effects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Sep;152(3):988-96.
195. **Ying RL**, Gross KB, Terzo TS, Eschenbacher WL. Indomethacin does not inhibit the ozone-induced increase in bronchial responsiveness in human subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Oct;142(4):817-21.
196. **Blomberg A**, Mudway I, Svensson M, Hagenbjork-Gustafsson A, Thomasson L, Helleday R, et al. Clara cell protein as a biomarker for ozone-induced lung injury in humans. *Eur Respir J*. 2003 Dec;22(6):883-8.
197. **Frampton MW**, Morrow PE, Torres A, Cox C, Voter KZ, Utell MJ. Ozone responsiveness in smokers and nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jan;155(1):116-21.
198. **Holz O**, Bottcher M, Timm P, Koschyk S, Abel G, Gercken G, et al. Flow cytometric analysis of lymphocyte subpopulations in bronchoalveolar lavage fluid after repeated ozone exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 2001 May;74(4):242-8.
199. **Reeser WH**, Lee GM, Taylor A, Wang L, Arnold SF, Ultman JS, et al. Uptake of ozone in human lungs and its relationship to local physiological response. *Inhalation toxicology*. 2005 Dec 1;17(13):699-707.
200. **Torres A**, Utell MJ, Morrow PE, Voter KZ, Whitin JC, Cox C, et al. Airway inflammation in smokers and nonsmokers with varying responsiveness to ozone. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Sep;156(3 Pt 1):728-36.
201. **Holz O**, Tal-Singer R, Kannies F, Simpson KJ, Gibson A, Vessey RS, et al. Validation of the human ozone challenge model as a tool for assessing anti-inflammatory drugs in early development. *J Clin Pharmacol*. 2005 May;45(5):498-503.
202. **Nightingale JA**, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of inhaled ozone on exhaled nitric oxide, pulmonary function, and induced sputum in normal and asthmatic subjects. *Thorax*. 1999 Dec;54(12):1061-9.
203. **Adams WC**, Schelegle ES, Shaffrath JD. Oral and oronasal breathing during continuous exercise produce similar responses to ozone inhalation. *Arch Environ Health*. 1989 Sep-Oct;44(5):311-6.

-
204. **Adams WC.** Comparison of chamber and face-mask 6.6-hour exposures to ozone on pulmonary function and symptoms responses. *Inhal Toxicol.* 2002 Jul;14(7):745-64.
205. **Adams WC.** Relation of pulmonary responses induced by 6.6-h exposures to 0.08 ppm ozone and 2-h exposures to 0.30 ppm ozone via chamber and face-mask inhalation. *Inhal Toxicol.* 2003 Jul;15(8):745-59.
206. **Adams WC.** Comparison of chamber and face mask 6.6-hour exposure to 0.08 ppm ozone via square-wave and triangular profiles on pulmonary responses. *Inhal Toxicol.* 2003 Mar;15(3):265-81.
207. **Lauritzen SK, Adams WC.** Ozone inhalation effects consequent to continuous exercise in females: comparison to males. *J Appl Physiol.* 1985 Nov;59(5):1601-6.
208. **Schelegle ES, Adams WC, Siefkin AD.** Indomethacin pretreatment reduces ozone-induced pulmonary function decrements in human subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1987 Dec;136(6):1350-4.
209. **Schonfeld BR, Adams WC, Schelegle ES.** Duration of enhanced responsiveness upon re-exposure to ozone. *Arch Environ Health.* 1989 Jul-Aug;44(4):229-36.
210. **Blomberg A, Mudway IS, Nordenhall C, Hedenstrom H, Kelly FJ, Frew AJ, et al.** Ozone-induced lung function decrements do not correlate with early airway inflammatory or antioxidant responses. *Eur Respir J.* 1999 Jun;13(6):1418-28.
211. **Devlin RB, Duncan KE, Jardim M, Schmitt MT, Rappold AG, Diaz-Sanchez D.** Controlled exposure of healthy young volunteers to ozone causes cardiovascular effects. *Circulation.* 2012 Jul 3;126(1):104-11.
212. **Holz O, Khalilieh S, Ludwig-Sengpiel A, Watz H, Stryszak P, Soni P, et al.** SCH527123, a novel CXCR2 antagonist, inhibits ozone-induced neutrophilia in healthy subjects. *Eur Respir J.* 2010 Mar;35(3):564-70.
213. **Avol EL, Linn WS, Venet TG, Shamoo DA, Hackney JD.** Comparative respiratory effects of ozone and ambient oxidant pollution exposure during heavy exercise. *J Air Pollut Control Assoc.* 1984 Aug;34(8):804-9.
214. **Beckett WS, McDonnell WF, Horstman DH, House DE.** Role of the parasympathetic nervous system in acute lung response to ozone. *J Appl Physiol.* 1985 Dec;59(6):1879-85.

-
215. **Hazucha MJ**, Bates DV, Bromberg PA. Mechanism of action of ozone on the human lung. *J Appl Physiol*. 1989 Oct;67(4):1535-41.
216. **Kehrl HR**, Peden DB, Ball B, Folinsbee LJ, Horstman D. Increased specific airway reactivity of persons with mild allergic asthma after 7.6 hours of exposure to 0.16 ppm ozone. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999 Dec;104(6):1198-204.
217. **Laumbach RJ**, Fiedler N, Gardner CR, Laskin DL, Fan ZH, Zhang J, et al. Nasal effects of a mixture of volatile organic compounds and their ozone oxidation products. *J Occup Environ Med*. 2005 Nov;47(11):1182-9.
218. **Vagaggini B**, Carnevali S, Macchioni P, Taccola M, Fornai E, Bacci E, et al. Airway inflammatory response to ozone in subjects with different asthma severity. *Eur Respir J*. 1999 Feb;13(2):274-80.
219. **Vagaggini B**, Taccola M, Conti I, Carnevali S, Cianchetti S, Bartoli ML, et al. Budesonide reduces neutrophilic but not functional airway response to ozone in mild asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Dec 15;164(12):2172-6.
220. **Arjomandi M**, Schmidlin I, Girling P, Boylen K, Ferrando R, Balmes J. Sputum induction and bronchoscopy for assessment of ozone-induced airway inflammation in asthma. *Chest*. 2005 Jul;128(1):416-23.
221. **Behndig AF**, Blomberg A, Helleday R, Duggan ST, Kelly FJ, Mudway IS. Antioxidant responses to acute ozone challenge in the healthy human airway. *Inhal Toxicol*. 2009 Sep;21(11):933-42.
222. **Frampton MW**, Pryor WA, Cueto R, Cox C, Morrow PE, Utell MJ. Ozone exposure increases aldehydes in epithelial lining fluid in human lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Apr;159(4 Pt 1):1134-7.
223. **McBride DE**, Koenig JQ, Luchtel DL, Williams PV, Henderson WR, Jr. Inflammatory effects of ozone in the upper airways of subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 May;149(5):1192-7.
224. **Montuschi P**, Nightingale JA, Kharitonov SA, Barnes PJ. Ozone-induced increase in exhaled 8-isoprostane in healthy subjects is resistant to inhaled budesonide. *Free Radic Biol Med*. 2002 Nov 15;33(10):1403-8.
225. **Mudway IS**, Krishna MT, Frew AJ, MacLeod D, Sandstrom T, Holgate ST, et al. Compromised concentrations of ascorbate in fluid lining the respiratory tract in human

-
- subjects after exposure to ozone. *Occup Environ Med.* 1999 Jul;56(7):473-81. 226. **Olin AC**, Stenfors N, Toren K, Blomberg A, Helleday R, Ledin MC, et al. Nitric oxide (NO) in exhaled air after experimental ozone exposure in humans. *Respir Med.* 2001 Jun;95(6):491-5.
227. **Peden DB**, Boehlecke B, Horstman D, Devlin R. Prolonged acute exposure to 0.16 ppm ozone induces eosinophilic airway inflammation in asthmatic subjects with allergies. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1997 Dec;100(6 Pt 1):802-8.
228. **Stenfors N**, Bosson J, Helleday R, Behndig AF, Pourazar J, Tornqvist H, et al. Ozone exposure enhances mast-cell inflammation in asthmatic airways despite inhaled corticosteroid therapy. *Inhal Toxicol.* 2010 Feb;22(2):133-9.
229. **Vagaggini B**, Bartoli ML, Cianchetti S, Costa F, Bacci E, Dente FL, et al. Increase in markers of airway inflammation after ozone exposure can be observed also in stable treated asthmatics with minimal functional response to ozone. *Respir Res.* 2010;11:5.

Vorträge und Veröffentlichungen bis dato

04/2012: Präsentation erster Zwischenergebnisse der Untersuchung bei der Lufthansa AG in Frankfurt am Main

10/2012: Abgabe eines Vorberichtes über bisherige Ergebnisse bei der Lufthansa AG in Frankfurt am Main

02/2013: Präsentation weiterer Zwischenergebnisse der Untersuchung bei der Lufthansa AG in Frankfurt am Main

06/2013: Abgabe des Gutachtens und Präsentation der Endergebnisse der Untersuchung bei der Lufthansa AG in Frankfurt am Main

03/2014: Vortrag auf dem 55. Kongress der DGP (Deutsche Gesellschaft für Pulmonologie), Bremen

04/2014: Posterpräsentation im Rahmen der 54. Wissenschaftlichen Jahrestagung der DGAUM (Deutsche Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin e.V.) sowie des wissenschaftlichen Nachwuchssymposiums der DGAUM, Dresden

Veröffentlichungen der wissenschaftlichen Inhalte in internationalen Fachzeitschriften sind in Vorbereitung.

Finanzielle Unterstützung

Die vorliegende Untersuchung wurde finanziell durch die Deutsche Lufthansa AG, 60546 Frankfurt am Main, unterstützt. Ein Einfluss auf Studiendesign, Durchführung, Datenauswertung oder Dateninterpretation seitens der Deutschen Lufthansa AG fand nicht statt.

Die vorliegende Arbeit ist Grundlage eines Gutachtens des Institutes für Arbeits- Sozial- und Umweltmedizin für die Lufthansa AG Frankfurt am Main unter der Projektleitung von Herrn PD Dr. rer-nat. Dipl.-Biol. R. Jörres.
