

Aus dem
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und
Epidemiologie (IBE)
Lehrstuhl für Epidemiologie

Direktor: Prof. Dr. Ulrich Mansmann
Lehrstuhlinhaberin: Prof. Dr. Annette Peters

**Kurzzeiteffekte von Luftschadstoffen und Temperatur auf die
kardiovaskuläre Gesundheit: meta-analytische und
mechanistische Evidenz**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Epidemiologie

vorgelegt von
Dr. rer. nat. Susanne Breitner-Busch

2025

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich auf dem Weg zur Vollendung meines Habilitationsvorhabens unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich mich bedanken bei:

Frau Prof. Dr. Annette Peters für die große Unterstützung und wissenschaftliche Betreuung auf dem Weg zur Habilitation. Ihr steter Zuspruch und die vielen hilfreichen und weiterführenden Diskussionen haben zum Gelingen vieler meiner Publikationen und somit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Meinen Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe „Environmental Risks“, insbesondere Frau Dr. Alexandra Schneider, Frau Dr. Regina Pickford und Frau Dr. Kathrin Wolf. Für die sehr angenehme Zusammenarbeit in vielen Projekten, die zahlreichen weiterführenden Diskussionen, die fachliche Unterstützung, aber auch für so manches Gespräch über den Tellerrand hinaus gilt ihnen ein besonderes Dankeschön.

Meiner Familie und meinen Eltern für ihre stetige Unterstützung, das Vertrauen und den großen Rückhalt. Mein allergrößter Dank gilt meinem Ehemann Christian, der mich mit viel Geduld und Liebe durch alle ‚Aufs‘ und ‚Abs‘ der letzten Jahre begleitet hat.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	2
1. Einleitung.....	4
2. Hintergrund	4
3. Zielsetzung.....	10
4. Zusammenfassung der Publikationen	11
4.1 Steht die kurzfristige Exposition gegenüber UFP in der Luft im Zusammenhang mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität?.....	11
4.2 Steht die kurzfristige Exposition gegenüber hohen Temperaturen/Hitze im Zusammenhang mit (ursachenspezifischer) kardiovaskulärer Mortalität?	16
4.3 Gibt es Interaktionseffekte von kurzfristigen Expositionen gegenüber hohen Temperaturen/Hitze und Luftschadstoffen auf die kardiovaskuläre Mortalität?	19
4.4 Gibt es einen Zusammenhang zwischen kurzfristigen Expositionen gegenüber (partikulären) Luftschadstoffen, Temperatur und Metaboliten-Konzentrationen?.....	23
5. Relevanz und Ausblick	28
6. Referenzen.....	32
7. Originalarbeiten in der Habilitationsschrift.....	36
8. Anhang.....	37

1. Einleitung

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine kumulative Habilitationsschrift, die auf den im Folgenden dargestellten und im Anhang angefügten, publizierten Originalarbeiten basiert.

Übergeordnetes Ziel des Habilitationsvorhabens war es, mit Hilfe von epidemiologischen Auswertungen den Einfluss von Luftschadstoffen und Temperatur auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität zu beleuchten. Neben Daten zu Krankenhauseinweisungen und Mortalität wurden auch Messungen von kardiovaskulären Funktionen mit Hilfe von Elektrokardiogramm-Parametern und Biomarkern basierend auf Metabolomics-Daten als Gesundheitsendpunkte betrachtet. Ein Schwerpunkt lag dabei auf der Anwendung und Anpassung von analytischen Methoden zur Kombination von Effektschätzern aus verschiedenen Städten/Ländern bzw. verschiedenen Messstationen aus einer Stadt. Dabei wurden Aspekte wie Heterogenität zwischen Messstationen oder Städten, nicht-lineare Expositions-Wirkungsfunktionen und Wechselwirkungen bzw. Effektmodifikationen zwischen Luftschadstoffen und Lufttemperatur berücksichtigt.

2. Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen, zu denen ischämische Herzerkrankungen, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und eine Reihe anderer Herz- und Gefäßkrankheiten gehören, sind die weltweit führende Todesursache und tragen in hohem Maße zur Beeinträchtigung der Lebensqualität bei (Mensah et al. 2019, Mensah et al. 2023). So verursachten Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Jahr 2022 weltweit geschätzte 19,8 Millionen Todesfälle (Mensah et al. 2023). Ischämische Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz und Durchblutungsstörungen der Hirngefäße als Teil kardiovaskulärer Erkrankungen bilden auch in Deutschland nach wie vor die Haupttodesursachen (Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2023a). Zudem wurde in der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) abgeschätzt, dass die Lebenszeitprävalenz von koronarer Herzerkrankung, Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz sowie Schlaganfall bei Männern 13,3% und bei

Frauen 10,7% beträgt (Dornquast et al. 2016, Schultz et al. 2019). Darüber hinaus sind kardiovaskuläre Erkrankungen mit beträchtlichen volkswirtschaftlichen Kosten verbunden. So beliefen sich im Jahr 2020 die Krankheitskosten für Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems in Deutschland auf 56,7 Milliarden Euro (Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2023b).

Als potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen gelten insbesondere lebensstil-abhängige beeinflussbare Faktoren wie zum Beispiel Tabakkonsum, ungesunde Ernährung und Bewegungsmangel sowie kardiometabolische Erkrankungen wie Übergewicht, Bluthochdruck und Störungen des Fett- und Zuckerstoffwechsels (z.B. Diabetes mellitus) (Flammer et al. 2017), aber auch niedriger sozioökonomischer Status und mentale Gesundheit (Münzel et al. 2023). Daneben werden aber auch Umweltfaktoren, wie z.B. Luftschadstoffe und Temperatur, mit kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht worden (Münzel et al. 2023).

Luftverschmutzung und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Unter Luftverschmutzung versteht man ein heterogenes und komplexes Aerosolgemisch, zu dem neben gasförmigen Schadstoffen wie Ozon (O_3) oder Stickstoffdioxid (NO_2) auch partikuläre Luftschadstoffe gehören. Neben natürlichen Quellen (wie z.B. Emissionen aus Vulkanen oder Wald- und Buschfeuer), können diese Schadstoffe auch durch anthropogene Aktivitäten entstehen (Breitner-Busch et al. 2023, Grunert und Schmitt 2017). Eine wichtige Quelle ist dabei der Kfz-Verkehr, aber auch Emissionen aus industriellen Prozessen und Kraftwerken, Hausbrand sowie die Landwirtschaft stellen weitere wichtige Quellen dar (Breitner-Busch et al. 2023). Partikuläre Luftschadstoffe werden häufig anhand ihres aerodynamischen Durchmessers unterschieden und dabei in folgende Größenkategorien unterteilt (Breitner-Busch et al. 2023): Inhalierbarer Feinstaub enthält Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner als 10 Mikrometer ($< 10 \mu m$) (abgekürzt PM_{10}); lungengängiger Feinstaub enthält Partikel $< 2,5 \mu m$ ($PM_{2,5}$); und ultrafeine Partikel (UFP), deren Durchmesser $< 0,1 \mu m$ bzw. kleiner als 100 Nanometer ist ($PM_{0,1}$).

Obwohl Partikel und Gase in allererster Linie über den Atemtrakt in den Körper gelangen und somit zunächst ein gesundheitliches Risiko für die Lunge naheliegt, haben zahlreiche Studien in

den letzten Jahrzehnten die schädlichen Wirkungen einer Kurzzeit-Exposition gegenüber Luftschadstoffen, insbesondere partikulären Luftschadstoffen, auf die kardiovaskuläre Gesundheit gezeigt (u.a. Brook et al. 2010, Ruckerl et al. 2011, Schulz et al. 2019). Diese schädlichen Auswirkungen reichen von kurzfristigen Änderungen der Herzratenvariabilität oder von Blutbiomarker-Level über eine vermehrte Medikamenteneinnahme bis hin zu Krankenhauseinweisungen und Todesfällen (Pickford et al. 2020). So zeigte eine große, länderübergreifende Studie im Rahmen des Multi-City Multi-Country (MCC) Collaborative Research Networks für 652 urbane Regionen in 24 Ländern einen konsistenten Zusammenhang zwischen PM_{10} , $PM_{2.5}$ und kardiovaskulärer Mortalität. Zum Beispiel war ein Anstieg von $10 \mu g$ pro Kubikmeter im 2-Tagesmittel der $PM_{2.5}$ -Konzentration (Durchschnitt des aktuellen und des vorangegangenen Tages) mit einem Anstieg der kardiovaskulären Mortalität um 0,55 % (95 % Konfidenzintervall [KI]: 0,45% bis 0,66%) verbunden (Liu et al. 20219).

Neben anderen Parametern wird auch die Partikelgröße als wichtige Messgröße diskutiert. So geht man heute davon aus: je kleiner die Partikel (z.B. UFP), desto eher können sie in die Blutbahn und in die Gefäßwand vordringen (Schulz et al. 2005). Die ersten Hinweise auf eine gesundheitliche Wirkung konnten bei Asthmatikern festgestellt werden (Peters et al. 1997). Basierend auf kontinuierlichen Messungen über 10,5 Jahre konnten darüber hinaus Auswirkungen auf die Gesamtsterblichkeit beobachtet werden (Breitner et al. 2009). Bislang sind UFP aber nicht reguliert und werden daher auch nicht routinemäßig erfasst und überwacht, wie dies z.B. bei Feinstaub der Fall ist. Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit geeigneter Messdaten gibt es deshalb nur relativ wenige epidemiologische Studien zu kurzfristigen Assoziationen zwischen UFP und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität (Ohlwein et al. 2014). Diese wurden zudem oft nur in einer einzelnen Stadt oder Region durchgeführt.

Hohe Lufttemperatur bzw. Hitze und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Zahlreiche epidemiologische Studien konnten u. a. zeigen, dass sowohl hohe als auch niedrige Lufttemperaturen mit einer erhöhten Sterblichkeit in der Bevölkerung verbunden sind (Argacha et al. 2018, Hertig und Schneider 2021, Gasparrini et al. 2015, Zacharias et al. 2012). Häufig zeigt die Expositions-Wirkungsbeziehung zwischen Temperatur und Mortalität eine U- oder V-Form,

mit einem Minimum der Mortalität bei einem sogenannten thermischen Optimum (Gasparrini et al. 2015, Zacharias et al. 2012). Dieses unterscheidet sich für verschiedene Regionen und Klimate - so variierte die minimale Sterblichkeitstemperatur in einer großen, länderübergreifenden Studie zwischen tropischen und außertropischen Gebieten, was auf eine unterschiedliche Temperaturanpassung der Bevölkerungen hindeutet (Hertig und Schneider 2021, Gasparrini et al. 2015).

Aufgrund des Klimawandels nimmt insbesondere die Hitzebelastung der Bevölkerung zu. So stieg zwischen 2000 und 2016 die Zahl der Menschen, die Hitzewellen ausgesetzt waren, global um rund 125 Millionen (Howard und Krishna 2022). Zahlreiche epidemiologische Studien haben mittlerweile die Wirkungen kurzzeitiger Exposition gegenüber hohen Umgebungstemperaturen und Hitzewellen auf die nicht unfallbedingte Mortalität dokumentiert (Ebi et al. 2021, Hertig und Schneider 2021, Liu et al. 2022). In einer kürzlich erschienenen Studie zu Mortalitätsdaten aus 35 europäischen Ländern wurden zwischen 30. Mai und 4. September 2022 61.672 (95% KI: 37.643-86.807) hitzebezogene Todesfälle geschätzt (Ballester et al. 2023). Für Deutschland ergaben sich dabei 8.173 (95% KI:5.374-11.018) hitzebezogene Sterbefälle im Jahr 2022.

Die derzeitigen Erkenntnisse über das hitzebedingte Sterberisiko und mögliche Effektmodifikationen des Hitzeeffekts (z.B. durch Alter, Geschlecht, aber auch Bevölkerungsdichte) stammen überwiegend aus Untersuchungen, die Daten aus städtischen Gebieten verwenden (Sera et al. 2019b). Aufgrund z.B. unterschiedlicher soziodemografischer Merkmale sind diese Ergebnisse möglicherweise nicht auf vorstädtische oder ländliche Gebiete übertragbar. Während sich die meisten Studien mit dem Zusammenhang zwischen Temperatur und Mortalität aufgrund natürlicher oder gesamt-kardiovaskulärer Todesursachen befassen, liegen für ursachenspezifische kardiovaskuläre Mortalität nur wenige Studien vor (Alahmad et al. 2023, Liu et al. 2022, Saucy et al. 2021).

Interaktion von Luftschadstoffen und hoher Lufttemperatur und kardiovaskuläre Mortalität

Klima- bzw. Wetterveränderungen sowie Luftqualität werden meist noch separat voneinander betrachtet (Pickford et al. 2020). Dies gilt vor allem auch für die Abschätzung potenzieller Gesundheitsauswirkungen durch Wetter und Luftschadstoffe (Breitner-Busch et al. 2023).

Tatsächlich beeinflussen sich beide Prozesse jedoch gegenseitig. So begünstigen hohe Lufttemperaturen (zusammen mit intensiver Sonneneinstrahlung) die Bildung von bodennahem Ozon und sogenannten sekundären Aerosolen (Breitner-Busch et al. 2023), welche dann die Feinstaubbelastung erhöhen können. Häufig ist an Hitzetagen auch die Luftzirkulation gering, sodass vor allem die in den Städten erzeugten Luftschadstoffe nicht abgeführt werden können und somit die Luftverschmutzung erhöhen. Zudem entstehen während Hitzeperioden aufgrund anhaltender Trockenheit häufig Waldbrände, die dann wesentlich zu hohen Schadstoffkonzentrationen, insbesondere von Feinstaub, beitragen können (Breitner-Busch et al. 2023, von Schneidmesser et al. 2015).

Bisher wurden Effekte von Hitze bzw. Hitzeereignissen und Luftschadstoffeffekte auf die kardiovaskuläre Gesundheit zumeist separat untersucht. Die Wechselwirkungen zwischen Hitze bzw. Hitzeereignissen und Luftschadstoffen sowie ihre kombinierten Auswirkungen sind bislang noch nicht ausreichend erforscht, insbesondere unter Berücksichtigung des globalen Klimawandels (Anenberg et al. 2020, Breitner-Busch et al. 2023). Die meisten Studien konnten dabei zeigen, dass hohe Temperaturen bzw. Hitze die Effekte von Feinstaub oder Ozon auf die (ursachenspezifische) Mortalität verstärken. Im Gegensatz dazu gibt es nur eine begrenzte Anzahl von Studien, die untersucht hat, ob Luftverschmutzung die Auswirkungen von Hitze modifiziert (Anenberg et al. 2020, Breitner-Busch et al. 2023) bzw. zu kombinierten Effekten (Rahman et al. 2023). In einem neuen systematischen Review wurde jedoch eine signifikante Veränderung des Hitzeeffekts auf die Sterblichkeit durch PM₁₀-Feinstaub beobachtet – die Effekte von Hitze waren stärker an Tagen mit hohen PM₁₀-Konzentrationen (Hu et al. 2022). Kenntnisse über Wechselwirkungen zwischen Hitze bzw. Hitzeereignissen und Luftschadstoffen werden aber gerade für die Vorhersage von gesundheitlichen Folgen des Klimawandels bzw. sich ändernder Luftqualität benötigt.

Luftschadstoffe, Temperatur und Metabolite

Die schädlichen Auswirkungen von Luftschadstoffen können durch verschiedene Mechanismen verursacht werden. Diese können allein oder gemeinsam das Risiko besonders für kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse erhöhen (u.a. Brook et al. 2010, Franklin et al. 2015,

Münzel et al. 2021, Rückerl et al. 2011, Schulz et al. 2019). Diese Mechanismen beinhalten durch Partikel ausgelöste systemische Entzündungen, autonome Dysfunktion, endotheliale Dysfunktion sowie lokale Entzündungen und oxidativen Stress.

Zu den Mechanismen für den Zusammenhang zwischen Hitze und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität besteht noch erheblicher Forschungsbedarf (Schneider et al. 2017, Schneider et al. 2023). Nach derzeitigem Verständnis beinhalten die pathophysiologischen Mechanismen u.a. eine erhöhte kardiale Belastung mit konsekutivem Mismatch zwischen kardialem Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch, sowie inflammatorische und thrombotische Zustände (Schneider et al. 2023).

Einen neuen Ansatz zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen liefert die sogenannte Metabolomik. Das Metabolom ist die Gesamtheit aller niedermolekularen Stoffwechsellmoleküle (Metabolite) in einer Untersuchungsprobe, z.B. von Blut. Ergebnisse aus Metabolomics-Studien haben u.a. zu einem besseren Verständnis der metabolischen Veränderungen beigetragen, die bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen auftreten (z.B. McGarrah et al. 2018). Diese entstehen durch endogene Prozesse und exogene Exposition gegenüber Nahrungsmitteln, Medikamenten und Schadstoffen (Rappaport et al. 2014). Eine metabolische Signatur im Blut, die mit der Exposition gegenüber Luftschadstoffen verbunden ist, erscheint daher plausibel, da z.B. ultrafeine Partikel und Gase direkt aus der Lunge in den Blutkreislauf gelangen können (Nassan et al. 2021a). Darüber hinaus können größere Partikel sowie die Lufttemperatur systemische Reaktionen auslösen (Schulz et al. 2019, Schneider et al. 2023).

Auswertungen zu möglichen Assoziationen zwischen (partikulären) Luftschadstoffen bzw. Temperatur und Metaboliten können deshalb weitere Hinweise zu physiologischen Veränderungen liefern und bieten weitere Einblicke in die pathophysiologischen Mechanismen, wie kurzfristige Expositionen gegenüber Luftschadstoffen und Temperatur das Risiko von akuten kardiovaskulären Ereignissen erhöhen können. Allerdings gibt es bislang nur sehr wenige Studien zu diesem Thema (Nassan et al. 2021a, Nassan et al. 2021b).

3. Zielsetzung

Zielsetzung des Habilitationsvorhabens war es, den Einfluss von Luftschadstoffen und Temperatur auf die kardiovaskuläre Mortalität sowie kardiovaskuläre Biomarker zu beleuchten.

Vor dem dargestellten Hintergrund wurden dazu die folgenden Fragestellungen untersucht:

- Steht die kurzfristige Exposition gegenüber UFP in der Luft im Zusammenhang mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität?
- Steht die kurzfristige Exposition gegenüber hohen Temperaturen/Hitze im Zusammenhang mit (ursachenspezifischer) kardiovaskulärer Mortalität?
- Gibt es Interaktionseffekte von kurzfristigen Expositionen gegenüber hohen Temperaturen/Hitze und Luftschadstoffen auf die kardiovaskuläre Mortalität?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen kurzfristigen Expositionen gegenüber (partikulären) Luftschadstoffen, Temperatur und Metaboliten-Konzentrationen?

Ein Schwerpunkt lag dabei auf der Anwendung von neuen statistischen bzw. epidemiologischen Methoden zur Kombination von Effektschätzern aus Panel- und Expositionsstudien sowie von verschiedenen Messstationen aus einer Stadt sowie aus verschiedenen Städten/Ländern. Dabei wurden Aspekte wie Heterogenität zwischen Messstationen bzw. Städten, nicht-lineare Expositions-Wirkungsfunktionen und interaktive Effekte zwischen Luftschadstoffen und Lufttemperatur berücksichtigt.

4. Zusammenfassung der Publikationen

4.1 Steht die kurzfristige Exposition gegenüber UFP in der Luft im Zusammenhang mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität?

Zu dieser Fragestellung wurden drei Publikationen veröffentlicht, die im Folgenden zusammengefasst sind:

- Kurzeffekte von ultrafeinen Partikeln auf kardiovaskuläre Krankenhauseinweisungen (Originaltitel: Impact of ultrafine particles and total particle number concentration on five cause-specific hospital admission endpoints in three German cities) (**Publikation 1**)
- Kurzeffekte von ultrafeinen Partikeln auf (kardiovaskuläre) Mortalität (Originaltitel: Impact of Ambient Ultrafine Particles on Cause-Specific Mortality in Three German Cities) (**Publikation 2**)
- Partikuläre Luftschadstoffe, kontrollierte Expositionen gegenüber UFP und akute Änderungen in Herzratenvariabilität und Repolarisation (Originaltitel: Ambient and controlled exposures to particulate air pollution and acute changes in heart rate variability and repolarization) (**Publikation 3**)

Kurzeffekte von ultrafeinen Partikeln auf kardiovaskuläre Krankenhauseinweisungen (Publikation 1)

Hintergrund und Zielsetzung

Obwohl ultrafeine Partikel die kleinste Teilfraktion des Feinstaubes sind, unterscheiden sie sich von größeren Partikeln. Wegen ihrer geringen Größe tragen sie zur Feinstaubmasse nur unwesentlich bei, bestimmen aber die Partikelanzahlkonzentration (Ohlwein et al. 2019). Zudem können UFP aufgrund der im Vergleich zu anderen Feinstaub-Fraktionen größeren Oberfläche und Reaktivität mehr chemische Verbindungen transportieren. Allerdings gibt es aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit geeigneter Messdaten nur wenige epidemiologische Studien zu kurzfristigen Assoziationen zwischen UFP und (kardiovaskulärer) Krankenhauseinweisungen (Ohlwein et al. 2019, Bergmann et al. 2023), mit inkonsistenten Ergebnissen. Diese wurden zudem oft nur in einer einzelnen Stadt oder Region durchgeführt. Ziel dieser Studie war es daher, Zusammenhänge zwischen einer kurzfristigen Exposition gegenüber UFP und täglichen

ursachenspezifischen kardiorespiratorischen Krankenhauseinweisungen über einen Untersuchungszeitraum von 8 Jahren in drei deutschen Städten mit mehreren Messstationen zu untersuchen.

Methoden

Für diese Studie wurden Daten zu partikulären Luftschadstoffen für die Städte Dresden, Leipzig und Augsburg für den Zeitraum 2010 bis 2017 verwendet. Daten zu partikulären Luftschadstoffen, u.a. die Anzahlkonzentrationen für UFP, UFP-Unterfraktionen und Partikel zwischen 10 und 800 nm sowie Massekonzentrationen für Feinstaub ($PM_{2.5}$, PM_{10}), wurden an mehreren Messstationen pro Stadt erhoben, die sowohl die städtische Hintergrundbelastung als auch die Belastungen in verkehrsreichen Stadtteilen abbildeten. Zudem wurden die folgenden fünf Endpunkte für Krankenhauseinweisungen gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10-Codes) berücksichtigt: Herz-Kreislauf-Erkrankungen (I00-I99), Herzerkrankungen (I00-I52), zerebrovaskuläre Erkrankungen (I60-I69), Atemwegserkrankungen (J00-J99) und Infektionen der unteren Atemwege (LRTI; J12-J18 & J20-J22). Der Zusammenhang zwischen UFP sowie Feinstaub ($PM_{2.5}$, PM_{10}) und den ursachenspezifischen Mortalitätsendpunkten wurde mit einem zweistufigen Analyseansatz untersucht. In einem ersten Schritt wurden stationsspezifische Quasi-Poisson-Regressionsmodelle verwendet, die für a priori ausgewählte Störgrößen (zeitlicher Trend und saisonale Effekte, Wochentag, Ferienzeiten und Feiertage, Lufttemperatur und relative Luftfeuchte) adjustierten. In einem zweiten Schritt wurden die stationsspezifischen Effektschätzer mit Hilfe einer Mehrebenen-Metaanalyse gepoolt (Sera et al. 2019a, Sera und Gasparrini 2022), die geografisch-hierarchische Strukturen einschließlich zufälliger Effekte für die Stationen innerhalb einer Stadt sowie für die Städte berücksichtigt.

Ergebnisse

Es zeigte sich kein klares Bild zum Zusammenhang zwischen UFP und kardiorespiratorischen Krankenhauseinweisungen. Die Ergebnisse deuteten jedoch auf einen leichten Anstieg der kardiovaskulären Krankenhauseinweisungen und der Krankenhauseinweisungen für Herzkrankheiten am selben Tag oder einen Tag nach der UFP-Exposition (Lag 0-1) hin. Wir beobachteten deutlichere Assoziationsmuster für Unterfraktionen von UFP. So zeigten sich u.a.

ein Anstieg der kardiovaskulären Krankenhauseinweisungen, der Krankenhauseinweisungen für Herzerkrankungen und der respiratorischen Krankenhauseinweisungen in Verbindung mit verzögerten und kumulativen Expositionen gegenüber Partikeln in den Größenbereichen des Aitken-Modes (Größenfraktion 50-70 nm, 70-100 nm und 30-100 nm).

Schlussfolgerungen

Im Allgemeinen waren unsere Ergebnisse mit den beiden anderen multizentrischen Studien vergleichbar, die in Europa (Lanzinger et al. 2016a, Samoli et al. 2016) durchgeführt wurden, obwohl die Studien keinen eindeutigen Beweis für einen Zusammenhang lieferten. Die Ergebnisse tragen somit zu einer wachsenden Zahl an Studien bei, die darauf hinweisen, dass UFP bzw. UFP-Unterfraktionen mit einer Erhöhung der kardiorespiratorischen Krankenhauseinweisungen assoziiert sind.

Kurzzeiteffekte von ultrafeinen Partikeln auf (kardiovaskuläre) Mortalität (Publikation 2)

Hintergrund und Zielsetzung

Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit geeigneter Messdaten gibt es nur relativ wenige epidemiologische Studien zu kurzfristigen Assoziationen zwischen UFP und (kardiovaskulärer) Mortalität (Ohlwein et al. 2019, Bergmann et al. 2023). Ziel dieser Studie war es daher, Zusammenhänge zwischen einer kurzfristigen Exposition gegenüber der Anzahlkonzentration von UFP und der täglichen ursachenspezifischen Sterblichkeit über einen Untersuchungszeitraum von 8 Jahren in drei deutschen Städten mit mehreren Messstationen zu untersuchen.

Methoden

Für diese Untersuchung wurden Daten zu natürlichen (ICD-10 Kodierung A00-R99), kardiovaskulären (ICD-10 Kodierung I00-I99) und respiratorischen (ICD-10 Kodierung J00-J99) Todesursachen sowie wiederum zu partikulären Luftschadstoffen (insbesondere UFP) für die Städte Dresden, Leipzig und Augsburg für den Zeitraum 2010 bis 2017 verwendet. Der Zusammenhang zwischen UFP sowie Feinstaub (PM_{2.5}, PM₁₀) und den ursachenspezifischen Mortalitätsendpunkten wurde auch hier mit einem zweistufigen Analyseansatz untersucht. So wurden stationsspezifische Effektschätzer durch Quasi-Poisson-Regressionsmodelle geschätzt, die dann mit Hilfe einer Multilevel-Metaanalyse gepoolt wurden.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigten keinen konsistenten Zusammenhang zwischen UFP und der Mortalität aufgrund von natürlichen und kardiovaskulären Todesursachen. Jedoch wurde ein erhöhtes Risiko für respiratorische Mortalität fünf bis sieben Tage nach der Exposition gegenüber UFP gefunden. So konnte gezeigt werden, dass bei einem Anstieg der UFP von 3.223 Partikeln/cm³ das Risiko um 4,46 % anstieg (95 % Konfidenzintervall: 1,52 % bis 7,48 %). Diese Effekte waren unabhängig von anderen partikulären Luftschadstoffen, wengleich die zusätzliche Berücksichtigung von NO₂ zu insignifikanten Ergebnissen führte.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der Studie verstärken die Hinweise darauf, dass insbesondere das Atmungssystem durch die UFP beeinträchtigt werden kann. Sie unterstützen damit die Evidenz, die bereits in den wenigen früheren multi-zentrischen Studien beobachtet wurde (Lanzinger et al. 2016b, Stafoggia et al. 2017). Die Ergebnisse zeigen zudem, dass es sinnvoll wäre, UFP bei der Überwachung der Luftqualität mitzuberücksichtigen und auch Richtwerte zum Gesundheitsschutz abzuleiten.

Partikuläre Luftschadstoffe, kontrollierte Expositionen gegenüber UFP und akute Änderungen in Herzratenvariabilität und Repolarisation (Publikation 3)

Hintergrund und Zielsetzung

In früheren Studien wurde berichtet, dass eine kurzfristige Erhöhung der Feinstaubkonzentration in der Luft akute koronare Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkte auslösen könnte, wobei einige Studien sogar darauf hindeuten, dass dies innerhalb von ein oder zwei Stunden passieren könnte (Mustafic et al. 2012, Pope et al. 2015). In dieser Auswertung wurde deshalb der Zusammenhang zwischen partikulären Luftschadstoffen (insbesondere UFP) und akuten Änderungen (innerhalb von 6 Stunden) in EKG-Messungen untersucht. Die Besonderheit dabei war die Verwendung von Daten aus Panel- und kontrollierten Expositionsstudien.

Methoden

Dazu wurden Daten aus zwei Panel-Studien aus Augsburg (n=110 Teilnehmer) und Rochester, NY, USA (n=76 Teilnehmer) sowie zwei kontrollierten Expositionsstudien aus Rochester verwendet (n=19 bzw. n=20). Die Studienpopulationen umfassten Personen mit Typ 2-Diabetes oder

gestörter Glukosetoleranz, Personen mit einer potenziellen genetischen Veranlagung, die entgiftende und entzündliche Prozesse beeinflussen könnte, Personen mit einem kürzlichen akutem Koronarsyndrom sowie gesunde Erwachsene. Die Daten umfassten EKG-Aufzeichnungen aus allen vier Studien, sowie kontrollierte Expositionen gegenüber (konzentrierten) UFP und partikulären Luftschadstoffen (UFP und PM_{2,5}), die in der Außenluft gemessen wurden. EKG-Parameter zu Herzratenvariabilität (u.a. Standardabweichung aller NN-Intervalle (SDNN) sowie Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen (RMSSD)) und Repolarisation (u.a. T-Wellen Komplexität) wurden für die vier Studien auf Stundenbasis ausgewertet.

Aus allen ausgewerteten EKG-Parametern wurden mit Hilfe einer Faktorenanalyse drei Parameter bestimmt, die als repräsentativ für die vier Studien angesehen werden können: SDNN, RMSSD und T-Wellen-Komplexität.

Die Zusammenhänge zwischen partikulären Luftschadstoffen und EKG-Parametern in der aktuellen und den vorangegangenen sechs Stunden wurden anhand von additiven gemischten Modellen geschätzt, die die zeitliche Korrelation zwischen den wiederholten Messungen für jeden Studienteilnehmer berücksichtigten und für zeitliche Trends, die Tageszeit, die Temperatur, die relative Luftfeuchtigkeit, den Wochentag, den Monat und die Anzahl der Studienbesuche angepasst wurden.

Ergebnisse

Wir fanden eine Abnahme der SDNN in Verbindung mit einer erhöhten Exposition gegenüber UFP in den vorangegangenen fünf Stunden in beiden Panel-Studien. So war eine Erhöhung der UFP-Konzentrationen um einen Interquartilsabstand (IQR) in der Augsburger Studie in den letzten 2 bis 5 Stunden mit einer prozentualen Verringerung der SDNN um 1 % bis 3 % verbunden (z.B. prozentuale Veränderung von SDNN mit einer Verzögerung von 3 Stunden: -2,26%, 95% Konfidenzintervall [KI]: -3,98 % bis -0,53 %). In der Panel-Studie in Rochester waren IQR-Erhöhungen der UFP-Konzentrationen in den vorangegangenen 5 Stunden mit einem Rückgang der SDNN um < 3 % verbunden (z.B. mit einer Verzögerung von 1 Stunde: -2,69 %; 95 % KI: -5,13 % bis 0,26 %). Wir fanden auch in einer der beiden kontrollierten Expositionsstudien eine Abnahme der SDNN in Verbindung mit einem IQR-Anstieg der Gesamtpartikelzahl (z.B. mit einer

Verzögerung von 1 Stunde: -13,22 %; 95 % KI: -24,11 % bis -2,33 %). In ähnlicher Weise beobachteten wir in beiden Panelstudien konsistente Abnahmen der SDNN und RMSSD in Verbindung mit erhöhten PM_{2.5}-Konzentrationen in den vorangegangenen sechs Stunden. Wir fanden keine konsistenten Zusammenhänge zwischen den Partikel-Metriken und der T-Wellen-Komplexität.

Schlussfolgerungen

Trotz unterschiedlicher Studiendesigns, Studienpopulationen, Expositionsszenarien und Expositionsniveaus fanden wir in den in dieser Analyse verwendeten Studien konsistente Zusammenhänge von UFP oder PM_{2.5} und SDNN sowie von PM_{2.5} und RMSSD. Diese Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse aus anderen Studien zu PM_{2.5} und SDNN sowie RMSSD und tragen wesentlich zur Evidenz bei, dass eine kürzliche Exposition (innerhalb von Stunden) gegenüber UFP und PM_{2.5} akute pathophysiologische Reaktionen hervorrufen kann. Die beobachteten Assoziationen sind klein und somit wahrscheinlich nicht von klinischer Bedeutung, sie liefern jedoch Hinweise auf partikelbedingte subklinische physiologische Veränderungen, durch die Luftverschmutzung das Risiko akuter kardiovaskulärer Ereignisse erhöhen kann.

4.2 Steht die kurzfristige Exposition gegenüber hohen Temperaturen/Hitze im Zusammenhang mit (ursachenspezifischer) kardiovaskulärer Mortalität?

Zu dieser Fragestellung wurden zwei Publikationen veröffentlicht, die im Folgenden zusammengefasst sind:

- Kurzeiteffekte von Lufttemperatur auf ursachenspezifische kardiovaskuläre Mortalität in Bayern (Originaltitel: Air temperature and cause-specific cardiovascular mortality in Bavaria, Germany) (**Publikation 4**)
- Kurzfristigen Auswirkungen von Hitze auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit und Vulnerabilitätsfaktoren anhand kleinräumiger Daten in Europa (Originaltitel: Assessment of short-term heat effects on cardiovascular mortality and vulnerability factors using small area data in Europe) (**Publikation 5**)

Kurzzeiteffekte von Lufttemperatur auf ursachenspezifische kardiovaskuläre Mortalität in Bayern (Publikation 4)

Hintergrund und Zielsetzung

Während sich die meisten Studien mit dem Zusammenhang zwischen Hitze und Mortalität aufgrund natürlicher oder gesamt-kardiovaskulärer Todesursachen befasst haben, liegen für ursachenspezifische kardiovaskuläre Mortalität nur wenige Studien vor (Alahmad et al. 2023, Liu et al. 2022, Saucy et al. 2021). Ziel dieser Zeitreihenstudie war es deshalb, u.a. den Zusammenhang zwischen Hitze und der ursachenspezifischen kardiovaskulären Mortalität in Bayern zu untersuchen.

Methoden

Für diese Untersuchung wurden ursachenspezifische kardiovaskuläre Todesursachen sowie Temperaturdaten für die Städte München und Nürnberg sowie die Region Augsburg für den Zeitraum 1990 bis 2006 verwendet. Im ersten Schritt wurde der Zusammenhang zwischen mittlerer Tagestemperatur und ursachenspezifischer Mortalität unter Einbezug von Trend, Saison, Kalendereffekten und weiteren meteorologischen Parametern für die Städte getrennt untersucht. Um sofortige sowie verzögerte, nicht-lineare Effekte der Temperatur adäquat zu berücksichtigen, wurden die Expositions-Wirkungsfunktionen mit sogenannten „distributed lag non-linear models“ (DLNM) (Gasparrini et al. 2010) geschätzt. Als spezifische kardiovaskuläre Todesursachen wurden u.a. ischämische Herzkrankheiten, Herzinfarkt, andere Herzkrankheiten inklusive Arrhythmien und Herzinsuffizienz, und zerebrovaskuläre Krankheiten betrachtet. Städte-spezifische Expositions-Wirkungsfunktionen wurden im Anschluss mittels multivariater meta-analytischer Modelle zu einem Gesamtschätzer zusammengefasst.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl hohe als auch niedrige Temperaturen in München, Nürnberg und der Region Augsburg besonders mit einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit assoziiert sind. Wir fanden die stärksten Assoziationen zwischen Hitze und Mortalität aufgrund von anderen Herzkrankheiten (inklusive Arrhythmien und Herzinsuffizienz) sowie zerebrovaskulären Krankheiten. So ergab sich z.B. für einen Anstieg des 2-Tagesmittels der Temperatur vom 90. auf das 99. Perzentil ein gepooltes relatives Risiko (RR) für die Sterblichkeit aufgrund von anderen

Herzkrankheiten von 1,14 (95 % KI: 1,04, 1,25). Die Temperatureffekte waren besonders in älteren Personen (über 75 Jahre) zu sehen.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse unterstützen die Evidenz aus den bislang wenigen Studien, die für ein erhöhtes Risiko für bestimmte kardiovaskuläre Todesursachen bei Hitze sprechen (Liu et al. 2022). Diese Studie verdeutlicht zudem die Relevanz von hohen Temperaturen bzw. Hitze für bestimmte kardiovaskuläre Sterblichkeitsursachen, insbesondere bei älteren Personen. Dies ist von unmittelbarer Bedeutung für eine optimale Reaktion der Medizin und des öffentlichen Gesundheitswesens auf hohe Temperaturen bzw. Hitze in der heutigen Zeit und in einem sich verändernden Klima.

Kurzfristigen Auswirkungen von Hitze auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit und Vulnerabilitätsfaktoren anhand kleinräumiger Daten in Europa (Publikation 5)

Hintergrund und Zielsetzung

Die derzeitigen Erkenntnisse über das hitzebedingte Sterberisiko und mögliche Effektmodifikationen des Hitzeeffekts (z.B. durch Alter, Geschlecht, aber auch Bevölkerungsdichte) stammen überwiegend aus Untersuchungen, die Daten aus städtischen Gebieten verwenden (z.B. Sera et al. 2019b). Aufgrund z.B. unterschiedlicher soziodemografischer Merkmale sind diese Ergebnisse möglicherweise nicht auf vorstädtische oder ländliche Gebiete übertragbar. Ziel dieser Auswertung war es deshalb, den Zusammenhang von Hitze auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit und potenzielle Vulnerabilitätsfaktoren anhand von Daten aus drei europäischen Ländern, einschließlich städtischer und ländlicher Gebiete, zu untersuchen.

Methoden

Für diese Auswertung wurden tägliche Anzahlen von Herz-Kreislauf-Todesfällen verwendet, die auf kleinräumiger Ebene in Norwegen (auf Gemeindeebene), England und Wales (auf Ebene der Lower layer Super Output Areas (LSOAs)) und Deutschland (auf Kreisebene) während der warmen Jahreszeit (Mai-September) von 1996 bis 2018 aggregiert wurden. Jeder Gebietseinheit wurden tägliche mittlere Lufttemperaturen zugeordnet, die durch räumlich-zeitliche Modelle geschätzt

wurden. Für jedes Land wurden gebietsspezifische Quasi-Poisson-Regressionsmodelle unter Verwendung von DLNM angewendet, um die Assoziation zwischen dem 2-Tagesmittel der Temperatur und der kardiovaskulären Mortalität zu untersuchen. Die gebietsspezifischen Ergebnisse wurden durch multivariate Meta-Analysen zusammengefasst, um länderspezifische und allgemeine Hitzeeffekte abzuleiten. Wir untersuchten zudem mögliche Faktoren der Hitzevulnerabilität auf individueller und räumlicher Ebene durch Subgruppenanalysen bzw. Meta-Regression.

Ergebnisse

Für einen Temperaturanstieg vom 75. auf das 99. Perzentil betrug das gepoolte relative Risiko (RR) für die kardiovaskuläre Mortalität 1,14 (95 % KI: 1,03, 1,26), wobei die länderspezifischen RRs von 1,04 (95 % KI: 1,00, 1,09) in Norwegen bis 1,24 (95 % KI: 1,23, 1,26) in Deutschland reichten. Die Assoziation zwischen Hitze und kardiovaskulärer Mortalität war bei Frauen stärker [RRs für Frauen und Männer: 1,18 (95 % KI: 1,08, 1,28) vs. 1,12 (95 % KI: 1,00, 1,24)]. Stärkere Assoziationen wurden zudem in Gebieten mit hoher Bevölkerungsdichte, hohem Verstädterungsgrad, geringem Grünanteil und hoher Feinstaubbelastung beobachtet.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie untermauern die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Hitzeexposition und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität. Diese Studie ist dabei eine der Ersten, die hochaufgelöste Daten sowohl aus städtischen als auch aus ländlichen Gebieten verwendete. Der Hitzeeffekt wurde durch das Geschlecht und verschiedene kontextuelle Merkmale im Zusammenhang mit Urbanisierung, Grünfläche und Luftverschmutzung modifiziert. Diese Ergebnisse können bei der Entwicklung und Umsetzung einer evidenzbasierten Politik genutzt werden, um die Widerstandsfähigkeit gegen Hitze zu verbessern und die hitzebedingte Gesundheitsbelastung zu verringern.

4.3 Gibt es Interaktionseffekte von kurzfristigen Expositionen gegenüber hohen Temperaturen/Hitze und Luftschadstoffen auf die kardiovaskuläre Mortalität?

Zu dieser Fragestellung wurden zwei Publikationen veröffentlicht, die im Folgenden zusammengefasst sind:

- Kurzeffekte von Lufttemperatur auf kardiovaskuläre Mortalität und Effektmodifikation durch Luftschadstoffe in Bayern (Originaltitel: Short-term effects of air temperature on mortality and effect modification by air pollution in three cities of Bavaria, Germany: a time-series analysis) (**Publikation 6**)
- Kurzeffekte von Hitze auf kardiorespiratorische Mortalität und Effektmodifikation durch Luftschadstoffe (Originaltitel: Heat-related cardiorespiratory mortality: effect modification by air pollution across 482 cities from 24 countries) (**Publikation 7**)

Kurzeffekte von Lufttemperatur auf kardiovaskuläre Mortalität und Effektmodifikation durch Luftschadstoffe in Bayern (Publikation 6)

Hintergrund und Zielsetzung

Die meisten der bislang veröffentlichten Untersuchungen konnten zeigen, dass hohe Temperaturen bzw. Hitze die Effekte von Feinstaub oder Ozon auf die (ursachenspezifische) Mortalität verstärken (Anenberg et al. 2020, Breitner-Buch et al. 2023). Im Gegensatz dazu gibt es nur eine begrenzte Anzahl von Studien, die untersuchen, ob Luftverschmutzung die Auswirkungen von Hitze modifiziert (Hu et al. 2022). In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen der täglichen Lufttemperatur und der ursachenspezifischen Sterblichkeit in Bayern untersucht. Darüber hinaus untersuchten wir mögliche Modifikationen des Temperatureffekts durch Alter und Luftverschmutzung.

Methoden

Für diese Auswertung wurden Anzahlen täglicher ursachenspezifischer (natürlicher, kardiovaskulärer und respiratorischer) Sterbefälle sowie Daten zu Meteorologie, PM₁₀ und Ozon für die Städte München, Nürnberg und Augsburg für den Zeitraum 1990 bis 2006 verwendet. Auch hier wurde im ersten Schritt der städtespezifische Zusammenhang zwischen mittlerer Tagestemperatur und ursachenspezifischer Mortalität unter Einbezug von Confoundern untersucht. Die Expositions-Wirkungsfunktionen wurden wiederum mit DLNMs geschätzt. Zur Quantifizierung der potenziellen Effektmodifikation der Lufttemperatureffekte durch PM₁₀ oder Ozon wurden die Schadstoffkonzentrationen in drei Kategorien (niedrig: Schadstoffkonzentration \leq 25. Perzentil, mittel: $>$ 25. und $<$ 75. Perzentil, hoch: \geq 75. Perzentil)

eingeteilt und Interaktionsterme für die Schadstoffkategorien und Lufttemperatur aufgenommen. Städte-spezifische Expositions-Wirkungsfunktionen wurden im Anschluss mittels (multivariater) meta-analytischer Modelle zu einem Gesamtschätzer zusammengefasst.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl sehr niedrige als auch sehr hohe Lufttemperaturen u.a. die kardiovaskuläre Mortalität erhöhten. So ergab sich z.B. für einen Anstieg des 2-Tagesmittels der Temperatur vom 90. auf das 99. Perzentil ein prozentualer Anstieg in der Sterblichkeit aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen von 10,6% (95 % KI: 7,3%-14,0%). Die Temperatureffekte waren besonders in sehr alten Personen (über 85 Jahre) zu sehen. Der Zusammenhang zwischen Hitze und kardiovaskulärer Mortalität war am stärksten mit zeitgleich hohen PM₁₀- und Ozonwerten, wobei die Effektmodifikation durch Ozon sogar signifikant war.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse unterstützen die Evidenz für eine hitze-bedingte kardiovaskuläre Sterblichkeit. Zudem wiesen die Ergebnisse darauf hin, dass Ozon einen wesentlichen Effektmodifikator der Assoziation zwischen Hitze und kardiovaskulärer Mortalität darstellt.

Kurzzeiteffekte von Hitze auf kardiorespiratorische Mortalität und Effektmodifikation durch Luftschadstoffe (Publikation 7)

Hintergrund und Zielsetzung

Nur relative wenige Studien haben bislang mögliche Interaktionen zwischen Hitze und Luftschadstoffen und deren Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität untersucht (Anenberg et al. 2020, Breitner-Buch et al. 2023, Hu et al. 2022). Diese waren bislang auf einzelne Städte/Länder oder Regionen beschränkt. In dieser Auswertung sollte der Zusammenhang zwischen Hitze und kardiorespiratorischer Mortalität sowie mögliche Interaktionseffekte und Effektmodifikationen durch Luftschadstoffe (PM₁₀, PM_{2.5}, NO₂ und Ozon) im Rahmen des „Multi-City Multi-Country (MCC) Collaborative Research Network“ analysiert werden.

Methoden

Daten zu täglichen Anzahlen von kardiovaskulären und respiratorischen Todesfällen, zur Meteorologie und zu den Luftschadstoffen stammten aus 428 Städten/urbanen Regionen in

mehr als 20 Ländern. Die Daten wurden über offizielle Messnetzwerke bezogen und waren für den Zeitraum 2000-2018 verfügbar. Sie wurden im ersten Schritt mithilfe von Quasi-Poisson-Regressionsmodellen unter Verwendung von DLNMs auf Städteebene ausgewertet. Die Interaktion zwischen Hitze und Luftverschmutzung wurde für jede der 482 Städte/urbanen Regionen mit einem nicht-parametrischen dreidimensionalen Expositions-Wirkungs-Modell analysiert (Scortichini et al. 2018). Indem ein sogenannter „Tensor smoother“ definiert wurde, konnte somit der Anstieg der Mortalität entsprechend einer kombinierten Variation der Werte von Hitze und Luftschadstoffen modelliert werden. Um die Zusammenhänge quantifizieren zu können, wurden aus der dreidimensionalen Oberfläche für jede Stadt drei Expositions-Wirkungs-Funktionen extrahiert, basierend auf dem 5., 50. und 95. Perzentil der ortsspezifischen Luftschadstoffverteilung im Sommer. Die daraus abgeleiteten Schätzungen aus den 482 Städten wurden nach Ländern und zu einem Gesamtschätzer unter Anwendung von mehrstufigen meta-analytischen Modellen zusammengefasst.

Ergebnisse

Hitze war mit einer erhöhten kardiorespiratorischen Mortalität verbunden. Darüber hinaus wurden die Hitzeeffekte durch erhöhte Werte aller Luftschadstoffe an den meisten Standorten verstärkt. So stieg z.B. für einen Anstieg des 2-Tagesmittels der Temperatur vom 75. auf das 99. Perzentil die kardiovaskuläre Mortalität bei niedrigen, mittleren und hohen PM_{2.5}-Konzentrationen um 1,5% (95 % KI: 1,5%–1,6%), 3,8% (95 % KI: 3,8%–3,9%) und 7,0% (95 % KI: 6,9%–7,1%) an. Ähnliche Ergebnisse waren auch für PM₁₀, NO₂ und Ozon zu sehen.

Schlussfolgerungen

Dies ist die bislang umfangreichste Studie, die eine Modifikation der Assoziation von Hitze und täglicher kardiorespiratorischer Sterblichkeit durch Luftschadstoffe untersuchte. Darüber hinaus ist es die erste Studie, die die Effektmodifikationen durch Luftschadstoffe wie PM_{2.5} und NO₂ eingehend untersuchte. Sowohl die kardiovaskuläre als auch die respiratorische Mortalität stiegen in Verbindung mit hohen Sommertemperaturen an. Ebenso wurde eine beträchtliche Modifikation des Hitzeeffektes durch erhöhte PM₁₀, PM_{2.5}, NO₂ und Ozon-Werte beobachtet. Diese Studie liefert somit Belege für einen interaktiven Zusammenhang zwischen Hitze und Luftschadstoffen. Da in Anbetracht des Klimawandels ein Anstieg sowohl der Temperatur als

auch der Luftverschmutzungskonzentrationen vorhergesagt wird (Schneidmesser et al. 2015), ist aufgrund der Wechselwirkung dieser beiden Umweltrisikofaktoren in Zukunft mit einer höheren Gesundheitsbelastung zu rechnen.

4.4 Gibt es einen Zusammenhang zwischen kurzfristigen Expositionen gegenüber (partikulären) Luftschadstoffen, Temperatur und Metaboliten-Konzentrationen?

Zu dieser Fragestellung wurden drei Publikationen veröffentlicht, die im Folgenden zusammengefasst sind:

- Assoziationen zwischen Metaboliten-Konzentrationen im Plasma und einer Kurzzeit-Exposition gegenüber PM_{2.5} und Ozon in der CATHGEN-Kohorte (Originaltitel: Associations among plasma metabolite levels and short-term exposure to PM_{2.5} and ozone in a cardiac catheterization cohort) (**Publikation 8**)
- Assoziationen zwischen einer Kurzzeit-Exposition gegenüber Temperatur und Metaboliten-Konzentrationen im Blutplasma in der CATHGEN-Kohorte (Originaltitel: Short-term effects of air temperature on plasma metabolite levels in a cohort of cardiac catheterization patients) (**Publikation 9**)
- Assoziationen zwischen kurz- und mittelfristigen Expositionen gegenüber Luftschadstoffen und Metaboliten-Konzentrationen im Serum in der KORA-Kohorte (Originaltitel: Longitudinal associations between metabolites and immediate, short- and medium-term exposure to ambient air pollution: Results from the KORA cohort study) (**Publikation 10**)

Assoziationen zwischen Metaboliten-Konzentrationen im Plasma und einer Kurzzeit-Exposition gegenüber PM_{2.5} und Ozon in der CATHGEN-Kohorte (Publikation 8)

Hintergrund und Zielsetzung

Toxikologische Studien haben gezeigt, dass ultrafeine Partikel und Gase direkt aus der Lunge in den Blutkreislauf gelangen können (u.a. Franklin et al. 2015, Ruckerl et al. 2011, Schulz et al. 2019). Darüber hinaus können größere Partikel eine Entzündung in der Lunge induzieren und somit eine systemische Reaktion auslösen. Eine metabolische Signatur im Blut, die mit der

Exposition gegenüber Luftschadstoffen verbunden ist, ist daher plausibel (Nassan et al. 2021a). Ziel dieser Studie war es deshalb, den Zusammenhang zwischen Kurzzeit-Expositionen gegenüber PM_{2.5} und Ozon und Metaboliten-Konzentrationen im Plasma explorativ zu untersuchen.

Methoden

In dieser Auswertung wurden Querschnittsdaten aus der CATHeterization GENetics (CATHGEN)-Studie verwendet. Dabei handelt es sich um eine Kohortenstudie von Teilnehmern, bei denen zwischen 2001 und 2010 eine Herzkatheteruntersuchung an der Duke University Cardiac Catheterization Clinic durchgeführt wurde. Bei einem Teilkollektiv von 2869 Teilnehmern wurde das Blutplasma auf 45 Acylkarnitinen, 15 Aminosäuren, Ketonkörper, β -Hydroxybutyrat und nicht veresterte freie Fettsäuren untersucht. Tägliche Konzentrationen von PM_{2.5} und Ozon wurden aus einem Bayesianischen Raum-Zeit-Hierarchiemodell bezogen und den geokodierten Adressen der Teilnehmer zugeordnet. Für die Analysen wurden zehn Metaboliten basierend auf Qualitätskriterien und einer Clusteranalyse ausgewählt. Assoziationen zwischen diesen zehn Metaboliten und den täglichen Konzentrationen von PM_{2.5} und Ozon wurden mit Hilfe von linearen Regressionsmodellen analysiert, die zeitliche Trends, Kalendereffekte, Meteorologie und Teilnehmercharakteristika berücksichtigten. Dabei wurden Schadstoffkonzentrationen vom Tag der Blutabnahme (Lag 0), von den vorherigen Tagen (Lag 1 bis Lag 4) sowie das 5-Tagemittel betrachtet.

Ergebnisse

Wir fanden verzögerte Assoziationen zwischen PM_{2.5} oder Ozon und Veränderungen in den Konzentrationen von Glycin, Arginin und Ornithin. So war ein Anstieg von 8,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM_{2.5} mit einer Verzögerung von einem Tag mit einer Abnahme der mittleren Glycin-Konzentrationen um -2,5% [95% KI: -3,8%; -1,2%] assoziiert. Anstiege von PM_{2.5} um 8,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ und von Ozon um 22.7 ppb führten auch zu einer Abnahme des Arginin-Wertes mit einer Verzögerung von einem Tag. Beide Schadstoffe waren durchweg mit Erhöhungen der Ornithin-Werte über mehrere Lags hinweg verbunden.

Schlussfolgerungen

Diese Studie war die erste epidemiologische Studie, die den Zusammenhang zwischen Kurzzeit-Expositionen gegenüber Luftschadstoffen und Metaboliten-Konzentrationen untersuchte. Es

zeigten sich konsistente Assoziationen zwischen PM_{2,5}, Ozon und den Aminosäuren Glycin, Ornithin und Arginin. Für diese Metaboliten wurden bereits Assoziationen mit koronarer Herzkrankheit, Herzinfarkt, Schlaganfall und Diabetes berichtet (Ding et al. 2016, Tang et al. 2009), als mögliche Mechanismen wurden u.a. inflammatorische Prozesse, oxidativer Stress und eine endotheliale Dysfunktion genannt (Wittemans et al. 2019).

Assoziationen zwischen einer Kurzzeit-Exposition gegenüber Temperatur und Metaboliten-Konzentrationen im Blutplasma in der CATHGEN-Kohorte (Publikation 9)

Hintergrund und Zielsetzung

Zu den Mechanismen für den Zusammenhang zwischen hohen Temperaturen/Hitze und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität besteht noch erheblicher Forschungsbedarf (Schneider et al. 2017, Schneider et al. 2023). So gibt es z.B. einen Mangel an epidemiologischen Studien, die die Auswirkungen der Lufttemperatur auf Metaboliten untersuchen, obwohl bereits eine Reihe von Metabolomics-Studien Assoziationen zwischen Metaboliten und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität zeigen konnten (McGarrah et al. 2018). Ziel dieser Studie war es daher, den Einfluss der Lufttemperatur auf ausgewählte Metaboliten zu untersuchen.

Methoden

Auch hier wurde auf das Teilkollektiv von Teilnehmern der CATHGEN-Kohorte zurückgegriffen, für die Metaboliten-Daten vorlagen. Zudem wurden meteorologische Daten des North-American-Regional-Reanalysis (NARR)-Projekts verwendet und den geokodierten Adressen der Teilnehmer zugeordnet. Für die Analysen wurden wiederum zehn Metaboliten ausgewählt. Assoziationen zwischen Metaboliten und der Temperatur am Tag der Blutabnahme (Lag 0), von den vorherigen Tagen (Lag 1 bis Lag 4) sowie dem 5-Tagemittel wurden mithilfe von stückweisen, linearen Regressionsmodellen analysiert, die für relevante Confounder adjustiert wurden.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigten z.B. einen linearen, verzögerten Zusammenhang zwischen Temperatur und der Aminosäure Glycin, während für Alanin und Ketonkörper nicht-lineare Expositionswirkungsfunktionen gefunden wurden. So war z.B. ein Temperaturanstieg um 5°C an wärmeren Tagen mit vier Tagen verzögerten Anstiegen in Alanin um 1,9% (95% KI: 0,3%; 3,4%) und im

Acylcarnitin C16-OH:C14:1-DC um 3,2% (95% KI: 0,1%; 6,3%) verbunden. Für Ketonkörper fanden wir sofortige Veränderungen von 4,2% (95% KI: -0,5%; 9,1%) und 12,3% (95% KI: 0,1%; 26,0%) an kälteren und wärmeren Tagen.

Schlussfolgerungen

Diese Studie war die erste epidemiologische Studie, die einen Zusammenhang zwischen Temperatur und Metaboliten-Konzentrationen untersuchte. Insgesamt wurden mehrere Zusammenhänge zwischen Temperatur und Metaboliten beobachtet, die der Literatur zufolge an Herz-Kreislauf-Erkrankungen beteiligt sind (Rizza et al. 2014, Shah et al. 2012).

Assoziationen zwischen kurz- und mittelfristigen Expositionen gegenüber Luftschadstoffen und Metaboliten-Konzentrationen im Serum in der KORA-Kohorte (Publikation 10)

Hintergrund und Zielsetzung

Eine Reihe an Studien hat bisher den Zusammenhang zwischen kurz- oder mittelfristiger Luftschadstoffbelastung und der Veränderung von Metaboliten im Blut untersucht (u.a. Nassan et al. 2021a; Nassan et al. 2021b, van Veldhoven et al. 2019). Allerdings haben bislang nur sehr wenige Studien dies im Rahmen einer Kohortenstudie getan (Breitner et al. 2016, Nassan et al. 2021a; Nassan et al. 2021b, Ward-Caviness et al. 2016). Die meisten dieser Studien basierten auf einem Querschnittsdesign, das keine Hinweise auf einen möglichen zeitlichen Zusammenhang zwischen Luftschadstoffexposition und Metaboliten liefern kann. Ziel war es daher, die Zusammenhänge zwischen kurz- und mittelfristiger Exposition gegenüber Luftverschmutzung und Veränderungen von Metaboliten im Rahmen einer Längsschnittanalyse innerhalb der bevölkerungsrepräsentativen KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg)-Kohorte zu bestimmen.

Methoden

In dieser Längsschnittstudie wurden Daten aus der KORA-Kohorte zur S4-Erhebung (1999-2001) und zwei Folgeuntersuchungen (F4: 2006-08 und FF4: 2013-14) verwendet. Massenspektrometrie-basierte gezielte Metabolomik wurde zur Quantifizierung von Metaboliten in Serumproben verwendet. Nur Teilnehmer mit mindestens zwei wiederholten Messungen der Metaboliten wurden in die Analyse einbezogen. Tägliche Durchschnittswerte von

PM_{2.5}, der Differenz zwischen PM₁₀ und PM_{2.5} (PM_{coarse}), NO₂ und Ozon wurden von städtischen Hintergrundmessstationen in Augsburg gesammelt. Confounder-adjustierte generalisierte additive Modelle mit gemischten Effekten wurden verwendet, um die Zusammenhänge zwischen unmittelbarer (2-Tages-Durchschnitt desselben Tages und des Vortages der Blutentnahme), kurz- (gleitender 2-Wochen-Durchschnitt) und mittelfristiger Exposition (gleitender 8-Wochen-Durchschnitt) gegenüber Luftverschmutzung und Metaboliten zu untersuchen. Darüber hinaus führten wir eine sogenannte Pathway-Analyse für die Metaboliten durch, die in jedem Expositionsfenster signifikant mit Luftschadstoffen assoziiert waren.

Ergebnisse

Nach Anwendung einer Bonferroni-Korrektur für multiples Testen waren unmittelbare, kurz- und mittelfristige Exposition gegenüber Luftschadstoffen mit mehreren Serummetaboliten assoziiert. Die konsistentesten und stärksten Assoziationen wurden für Phosphatidylcholine festgestellt. Der Glycerophospholipid-Stoffwechsel, der an Entzündungen und oxidativem Stress beteiligt ist, wurde als der robusteste Stoffwechselweg identifiziert, der mit verschiedenen Luftschadstoffen in unterschiedlichen Expositionsfenstern assoziiert war.

Schlussfolgerungen

Diese Studie deutet darauf hin, dass eine kurz- und mittelfristige Exposition gegenüber Luftverschmutzung zu Veränderungen in der Metaboliten-Konzentration im Serum führen könnte, insbesondere bei Metaboliten, die an Stoffwechselwegen beteiligt sind, die mit Entzündungsreaktionen und oxidativem Stress zusammenhängen. Diese Ergebnisse können neue Einblicke in potenzielle Mechanismen für luftverschmutzungsbedingte nachteilige Folgen liefern.

5. Relevanz und Ausblick

Das übergeordnete Ziel dieses Habilitationsvorhaben war es, zu einem besseren Verständnis des Einflusses von Luftschadstoffen und Temperatur auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität sowie kardiovaskulärer Biomarker beizutragen.

Relevanz aus epidemiologischer Sicht

Trotz der zunehmenden Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen zeigen sich bisher nicht eindeutige Zusammenhänge zwischen einer erhöhten Konzentration von UFP und den Auswirkungen auf die Gesundheit. Unterschiede zwischen den Studien entstehen u.a. durch unterschiedliche methodische Herangehensweisen, können aber auch auf die hohe räumliche Variabilität der UFP-Konzentrationen zurückzuführen sein, welche die Bewertung der Exposition kompliziert gestaltet. Die Ergebnisse der Studien aus diesem Habilitationsvorhaben (**Publikationen 1-3**) tragen zu einem besseren Verständnis bei, wie sich UFP auf die kardiovaskuläre und respiratorische Gesundheit auswirken kann. Ein systematischer quantitativer Review, in den auch die Ergebnisse der Habilitation eingeflossen sind, zeigte, dass ein robuster Zusammenhang zwischen UFP und Herzratenvariabilität zu finden war (Zhang et al. 2022). Insgesamt zeigt die Arbeit, dass es sinnvoll wäre, UFP bei der Überwachung der Luftqualität mitzubedenken und auch Richtwerte zum Gesundheitsschutz abzuleiten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen zudem die Relevanz von Hitze für bestimmte kardiovaskuläre Sterblichkeitsursachen, insbesondere bei älteren Personen (**Publikation 4**). Dies ist von unmittelbarer Bedeutung für eine optimale Reaktion der Medizin und des öffentlichen Gesundheitswesens auf Hitze, vor allem in einem sich verändernden Klima (Winklmayr et al. 2023).

Dieses Habilitationsvorhabens liefert außerdem starke Hinweise darauf, dass die Auswirkungen von Hitze auf die kardiovaskuläre Mortalität durch erhöhte Luftschadstoffkonzentrationen verstärkt werden (**Publikationen 5-7**). Als Folge des Klimawandels ist zu erwarten, dass sowohl die durchschnittliche Temperatur als auch die Luftverschmutzung künftig steigen werden, vor allem in Ballungsräumen und Innenstädten (Breitner-Busch et al. 2023, von Schneidmesser et al. 2015). Der Anstieg dieser beiden Umweltrisikofaktoren wird voraussichtlich noch größere

Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit haben, zumal wenn sie zusammenwirken (Peters und Schneider 2020). Die Luftschadstoff-Grenzwerte in Europa sind somit nicht ausreichend, um die Bevölkerung vor negativen Auswirkungen auf die Gesundheit zu schützen (Breitner-Busch et al. 2023). Eine verbesserte Luftqualität würde außerdem dazu beitragen, die Einflüsse des Klimawandels und damit verbundene gesundheitliche Auswirkungen abzumildern.

Die Ergebnisse zu den Zusammenhängen zwischen partikulären Luftschadstoffen, Temperatur und EKG-Parametern und Metaboliten aus diesem Habilitationsvorhaben (**Publikationen 3, 8-10**) sind ein weiterer Schritt zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen. Die Ergebnisse verstärken die Evidenz, dass partikuläre Luftschadstoffe zu lokalen und systemischen Entzündungen, oxidativem Stress und autonomer Dysfunktion führen können (Franklin et al. 2015, Münzel et al. 2021, Peters et al. 2021, Ruckerl et al. 2011, Schneider et al. 2023, Schulz et al. 2019), die wiederum das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen können. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die der Assoziation zwischen Hitzeexposition und kardiovaskulären Ereignissen zugrunde liegen, sind Gegenstand aktueller Untersuchungen (Ebi et al. 2021, Schneider et al. 2023). Diese beinhalten u.a. hitzeassoziierte lokale und systemische Entzündungsprozesse sowie eine erhöhte Hämoviskosität mit konsekutiver Förderung eines prothrombotischen Milieus. Die Ergebnisse aus diesem Habilitationsvorhaben stützen unsere Hypothese eines möglichen Zusammenhangs zwischen Lufttemperatur und Metaboliten-Konzentrationen, die Vorläufer von temperaturbedingten kardiovaskulären Ereignissen sein können.

Methodische Aspekte

Ein Schwerpunkt der Habilitation lag dabei auf methodischen Aspekten zur Auswertung der Zusammenhänge von Luftschadstoffen und Temperatur auf kardiovaskuläre Endpunkte.

Eine Besonderheit der Studien zum Zusammenhang zwischen UFP und Krankenhauseinweisungen bzw. Mortalität (**Publikationen 1-2**) war, dass mehrere Messstationen pro Stadt verwendet wurden, um unterschiedliche Expositionssituationen (Hintergrundbelastung als auch die Belastungen in verkehrsreichen Stadtteilen) abzubilden. Um die stationsspezifischen Effektschätzer kombinieren zu können, wurde eine neue Methode zur

Multilevel-Metaanalyse angewendet (Sera et al. 2019a, Sera und Gasparrini 2022). Die Verwendung von zufälligen Effekten für die Stationen und die Städte ermöglichte es, die geografisch-hierarchischen Strukturen der Daten zu berücksichtigen, insbesondere Variationen zwischen den Stationen innerhalb einer Stadt sowie zwischen den Städten.

Die Auswertung zu den kurzfristigen Auswirkungen von Hitze auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit und möglichen Vulnerabilitätsfaktoren in Europa (**Publikation 5**) war eine der Ersten, die hochauflösende Daten sowohl aus städtischen als auch aus ländlichen Gebieten verwendete. Zur Analyse wurde ein Regressionsmodell angewendet, in dem eine vierfache Interaktion zwischen der kleinräumigen Gebietseinheit (z.B. der Gemeinden in Norwegen), dem Jahr, dem Monat und dem Wochentag verwendet wurde, um den gebietsspezifischen Zeittrend zu kontrollieren. Zudem wurden sogenannte „distributed lag non-linear models“ (DLNM) verwendet, um mögliche nicht-lineare und verzögerte Expositions-Wirkungszusammenhänge zu berücksichtigen. Die Expositions-Wirkungsfunktionen der kleinräumigen Gebietseinheiten wurden dann mit Hilfe von multivariaten Meta-Analysen zu landesspezifischen und einem Gesamtschätzer kombiniert. Mögliche Effektmodifikationen durch soziodemographische und kontextuelle Merkmale wurden mit multivariaten Mixed-Effects-Meta-Regressionen untersucht. Im Rahmen der Auswertung von Daten aus dem MCC-Netzwerk wurden Interaktionseffekte von Hitze und Luftverschmutzung auf die kardiorespiratorische Mortalität für jede der 482 Städte/urbanen Regionen (**Publikation 7**) mit einem nicht-parametrischen dreidimensionalen Expositions-Wirkungs-Modell analysiert (Scortichini et al. 2018). Indem ein sogenannter „Tensor smoother“ definiert wurde, konnte somit der Anstieg der Mortalität entsprechend einer kombinierten Variation der Werte von Hitze und Luftschadstoffen modelliert werden. Die daraus abgeleiteten Schätzungen aus den 482 Städten wurden nach Ländern und zu einem Gesamtschätzer unter Anwendung der mehrstufigen meta-analytischen Methode zusammengefasst. Dies ist die bislang umfangreichste Studie, die eine Modifikation der Assoziation von Hitze und täglicher kardiorespiratorischer Sterblichkeit durch Luftschadstoffe untersuchte.

Ausblick

Trotz einer steigenden Evidenz zu interaktiven Effekten von Hitze und Luftschadstoffen sind diese Zusammenhänge noch nicht ausreichend erforscht, insbesondere unter Berücksichtigung des Klimawandels. So gibt es nur wenige Studien, die interaktive Effekte auf Krankenhauseinweisungen oder andere Morbiditätsendpunkte untersuchten (z.B. Anenberg et al. 2020). Auch die zugrundeliegenden Mechanismen sind nur unzureichend erforscht. Hier können weitere Studien zum Zusammenspiel von Hitze und Luftschadstoffen auf EKG-Parameter oder Biomarker im Blut (basierend auf z.B. Metabolomics- oder Proteomics-Daten) weitere Einblicke in die pathophysiologischen Mechanismen, wie kurzfristige Expositionen gegenüber Luftschadstoffen und Temperatur das Risiko von akuten kardiovaskulären Ereignissen erhöhen können. Zudem gibt es nur sehr wenige Studien zu den gesundheitlichen Auswirkungen einer chronischen Belastung durch Lufttemperatur oder Hitze (z.B. anhand von jährlichen Durchschnittstemperaturen) sowie zu möglichen Wechselwirkungen mit einer chronischen Belastung durch Luftschadstoffe. Angesichts von steigenden Temperaturen im Zuge des Klimawandels ist es aber von Bedeutung, auch diese längerfristigen Auswirkungen zu verstehen. Auch die kombinierte Wirkung von Hitze bzw. Luftschadstoffen mit weiteren Umweltfaktoren wie z.B. Pollen- und UV-Belastung ist bisher kaum erforscht. Da die verschiedenen Umweltstressoren nicht isoliert auf den Menschen einwirken, sondern der Mensch einer Mehrfachbelastung durch Umweltexpositionen ausgesetzt ist, ist eine umfassendere Betrachtung unerlässlich.

6. Referenzen

- Anenberg SC, Haines S, Wang E et al. (2020) Synergistic health effects of air pollution, temperature, and pollen exposure: A systematic review of epidemiological evidence. *Environ Health* 19(1):130. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00681-z>.
- Alahmad B, Khraishah H, Royé D, et al. (2023): Associations Between Extreme Temperatures and Cardiovascular Cause-Specific Mortality: Results From 27 Countries. *Circulation* 147(1):35-46.
- Argacha JF, Bourdrel T, van de Borne P (2018): Ecology of the cardiovascular system: A focus on air-related environmental factors. *Trends Cardiovasc Med* 28(2):112-126.
- Ballester J, Quijal-Zamorano M, Méndez Turrubiates RF, et al. (2023) Heat-related mortality in Europe during the summer of 2022. *Nat Med* 29(7):1857-1866.
- Bergmann ML, Andersen ZJ, Massling A, et al. (2023): Short-term exposure to ultrafine particles and mortality and hospital admissions due to respiratory and cardiovascular diseases in Copenhagen, Denmark. *Environ Pollut* 336:122396. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.122396>.
- Breitner S, Stölzel M, Cyrus J et al. (2009): Short-term mortality rates during a decade of improved air quality in Erfurt, Germany. *Environ Health Perspect* 117(3):448-54.
- Breitner-Busch S, Mücke HG, Schneider A, et al. (2023): Impact of climate change on non-communicable diseases due to increased ambient air pollution. *J Health Monit* 8(Suppl 4):103-121. <https://doi.org/10.25646/11655>.
- Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd et al. (2010): Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 121(21):2331–2378.
- Ding Y, Svingen GF, Pedersen, ER, et al. (2016): Plasma glycine and risk of acute myocardial infarction in patients with suspected stable angina pectoris. *J Am Heart Assoc* 5(1):e002621. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002621>.
- Dornquast C, Kroll LE, Neuhauser HK, et al (2016): Regional Differences in the Prevalence of Cardiovascular Disease. *Dtsch Arztebl Int* 113: 704-711.
- Ebi KL, Capon A, Berry P, et al. (2021): Hot weather and heat extremes: health risks. *Lancet* 398(10301):698-708.
- Flammer A, Steffel J, Lüscher T (2014): Epidemiologie der Herz-Kreislauf-Erkrankungen – Prävalenz, Risikofaktoren und Prävention. In: *Herz-Kreislauf. Springer-Lehrbuch Module Innere Medizin*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-55112-3_3.
- Franklin BA, Brook R, Arden Pope C 3rd (2015): Air pollution and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 40(5):207-38.
- Gasparrini A, Armstrong B, Kenward MG (2010): Distributed lag non-linear models. *Stat Med* 29(21):2224-34.
- Gasparrini A, Guo Y, Hashizume M, et al. (2015): Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. *Lancet* 386:369-375.
- Grunert D, Schmitt A (2017): Feinstaub und Stickoxide: Gefährdung nicht unterschätzen. *Dtsch Arztebl* 114(50): [34]. <https://doi.org/10.3238/PersPneumo.2017.12.15.09>.
- Howard S, Krishna G. How hot weather kills: the rising public health dangers of extreme heat. *BMJ*. 2022 Jul 14;378:o1741. <https://doi.org/10.1136/bmj.o1741>.

- Hertig E, Schneider A (2021): Der Einfluss von Temperatur auf die Mortalität. In: Günster C, Klauber J, Robra B-P, Schmuker C, Schneider A, editors. Versorgungs-Report: Klima und Gesundheit. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. <https://doi.org/10.32745/9783954666270-3>.
- Hu X, Han W, Wang Y, et al. (2022): Does air pollution modify temperature-related mortality? A systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 210:112898. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.112898>.
- Lanzinger S, Schneider A, Breitner S, et al. (2016a): Ultrafine and Fine Particles and Hospital Admissions in Central Europe. Results from the UFIREG Study. *Am J Respir Crit Care Med* 194(10):1233-41.
- Lanzinger S, Schneider A, Breitner S, et al. (2016b): Associations between ultrafine and fine particles and mortality in five central European cities - Results from the UFIREG study. *Environ Int* 88:44-52.
- Liu C, Chen R, Sera F, et al. (2019): Ambient Particulate Air Pollution and Daily Mortality in 652 Cities. *N Engl J Med* 381(8):705-715.
- Liu J, Varghese BM, Hansen A, et al. (2022): Heat exposure and cardiovascular health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Planet Health* 6(6):e484-e495. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(22\)00117-6](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(22)00117-6).
- McGarrah RW, Crown SB, Zhang GF, et al. (2018): Cardiovascular Metabolomics. *Circ Res* 122(9):1238-1258.
- Mensah, G, Roth, G, Fuster, V (2019): The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 74 (20):2529–2532.
- Mensah GA, Fuster V, Murray CJL et al.; Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators (2023): Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol* 82(25):2350-2473.
- Münzel T, Hahad O, Daiber A, et al. (2021): Luftverschmutzung und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Herz* 46, 120–12. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-05016-9>.
- Münzel T, Sørensen M, Hahad O, et al. (2023): The contribution of the exposome to the burden of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 20, 651–669. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00873-3>.
- Nassan FL, Kelly RS, Koutrakis P, et al. (2021a): Metabolomic signatures of the short-term exposure to air pollution and temperature. *Environ Res* 201:111553. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111553>.
- Nassan FL, Wang C, Kelly RS, et al. (2021b): Ambient PM2.5 species and ultrafine particle exposure and their differential metabolomic signatures. *Environ Int* 151:106447. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021>.
- Ohlwein S, Kappeler R, Joss MK, et al. (2019): Health effects of ultrafine particles: a systematic literature review update of epidemiological evidence. *Int J Public Health* 64:547-559.
- Peters A, Wichmann HE, Tuch T, et al. (1997): Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. *Am J Respir Crit Care Med* 155(4):1376-83.
- Peters A, Nawrot TS, Baccarelli AA (2021): Hallmarks of environmental insults. *Cell* 184(6):1455-1468.
- Peters A, Schneider A. Cardiovascular risks of climate change. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Jan;18(1):1-2.

- Pickford R, Kraus U, Frank U et al. (2020): Kombinierte Effekte verschiedener Umweltfaktoren auf die Gesundheit: Luftschadstoffe, Temperatur, Grünflächen, Pollen und Lärm. Bundesgesundheitsbl 63, 962–971. <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03186-9>.
- Pope CA, Muhlestein JB, Anderson JL, et al. (2015): Short-Term Exposure to Fine Particulate Matter Air Pollution Is Preferentially Associated With the Risk of ST-Segment Elevation Acute Coronary Events. *J Am Heart Assoc* 4(12):e002506. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002506>.
- Rahman MM, McConnell R, Schlaerth H, et al. (2023): The Effects of Coexposure to Extremes of Heat and Particulate Air Pollution on Mortality in California: Implications for Climate Change. *Am J Respir Crit Care Med* 206(9):1117-27.
- Rappaport SM, Barupal DK, Wishart D, et al (2014): The blood exposome and its role in discovering causes of disease. *Environ Health Perspect* 122(8):769-74.
- Rizza S, Copetti M, Rossi C, et al. (2014): Metabolomics signature improves the prediction of cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis* 232(2):260–264.
- Rückerl R, Schneider A, Breitner S, et al. (2011): Health effects of particulate air pollution: a review of epidemiological evidence. *Inhal Toxicol* 23:555-592.
- Samoli E, Andersen ZJ, Katsouyanni K, et al. (2016): Exposure to ultrafine particles and respiratory hospitalisations in five European cities. *Eur Resp J* 48(3):674.
- Saucy A, Ragetti MS, Vienneau D, et al. (2021): The role of extreme temperature in cause-specific acute cardiovascular mortality in Switzerland: A case-crossover study. *Sci Total Environ* 790:147958. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147958>.
- Schneider A, Atar D, Agewall S (2023): RESPONSE: Climate Change and Health: Challenges, Opportunities, and the Need for Action. *J Am Coll Cardiol* 81(11):1130-1132.
- Schneider A, Rückerl R, Breitner S, et al. (2017): Thermal Control, Weather, and Aging. *Curr Environ Health Rep* 4(1):21-29.
- Schulz H, Harder V, Ibalid-Mulli A, et al. (2005): Cardiovascular effects of fine and ultrafine particles. *J Aerosol Med* 18(1):1-22.
- Schulz H, Karrasch S, Bölke G, et al. (2019): Atmen: Luftschadstoffe und Gesundheit – Teil II. *Pneumologie* 73(6):347-373.
- Scortichini M, De Sario M, de'Donato FK, et al (2018): Short-Term Effects of Heat on Mortality and Effect Modification by Air Pollution in 25 Italian Cities. *Int J Environ Res Public Health* 17;15(8).
- Sera F, Armstrong B, Blangiardo M, et al. (2019a): An extended mixed-effects framework for meta-analysis. *Stat Med* 38(29):5429-5444.
- Sera F, Armstrong B, Tobias A, et al. (2019b): How urban characteristics affect vulnerability to heat and cold: a multi-country analysis. *Int J Epidemiol* 48(4):1101-1112.
- Sera F, Gasparrini A (2022): Extended two-stage designs for environmental research. *Environ Health* 21(1):41.
- Shah SH, Sun JL, Stevens RD, et al. (2012): Baseline metabolomic profiles predict cardiovascular events in patients at risk for coronary artery disease. *Am Heart J* 163 (5):844–850, e841.
- Stafoggia M, Schneider A, Cyrys J, et al. (2017): Association Between Short-term Exposure to Ultrafine Particles and Mortality in Eight European Urban Areas. *Epidemiology* 28(2):172-80.

- Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2023a): Todesursachenstatistik. Todesursachen in Deutschland. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/inhalt.html> (zuletzt aufgerufen am 15.01.2024).
- Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2023b): Krankheitskostenrechnung Deutschland. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23631-0001&sachmerkmal=ICD10Y&sachschluessel=ICD10-I00-I99,ICD10-I10-I15,ICD10-I20-I25,ICD10-I21,ICD10-I22,Icd10-I30-I52,ICD10-I50,ICD10-I60-I69,ICD10-I60-I61,ICD10-I63,ICD10-I64,ICD10-I69,ICD10-I80-I89,ICD10-I83#abreadcrumb> (zuletzt aufgerufen am 15.01.2024).
- Tang WH, Wang Z, Cho L, et al. (2009): Diminished global arginine bioavailability and increased arginine catabolism as metabolic profile of increased cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 53:2061–2067.
- van Veldhoven K, A Kiss, P Keski-Rahkonen, et al. (2019): Impact of short-term traffic-related air pollution on the metabolome – Results from two metabolome-wide experimental studies. *Environ Int* 123:124-131.
- von Schneidmesser E, Monks PS, Allan JD, et al. (2015): Chemistry and the Linkages between Air Quality and Climate Change. *Chem Rev* 115(10):3856-97.
- Ward-Caviness CK, S Breitner, K Wolf, et al. (2016): Short-term NO₂ exposure is associated with long-chain fatty acids in prospective cohorts from Augsburg, Germany: results from an analysis of 138 metabolites and three exposures. *Int J Epidemiol* 45(5):1528-1538.
- Winklmayr C, Matthies-Wiesler F, Muthers S, et al. (2023): Heat in Germany: Health risks and preventive measures. *J Health Monit* 8(Suppl 4):3-32. <https://doi.org/10.25646/11651>.
- Wittemans LBL, Lotta LA, Oliver-Williams C, et al. (2019): Assessing the causal association of glycine with risk of cardio-metabolic diseases. *Nat Commun* 10(1):1060. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08936-1>.
- Zacharias S (2012): Literaturstudie zum Einfluss des Wetters auf die menschliche Gesundheit. Bericht zum Forschungsvorhaben des Umweltbundesamtes UFOPLAN 3711 61 238. https://www.bmu.de/fileadmin/Daten_BMU/Pool/Forschungsdatenbank/fkz_3711_61_238_klimawandel_einfluss_bevoelkerung_anlage_1_bf.pdf.
- Zhang S, Breitner S, Pickford R, Lanki T, Okokon E, Morawska L, Samoli E, Rodopoulou S, Stafoggia M, Renzi M, Schikowski T, Zhao Q, Schneider A, Peters A. Short-term effects of ultrafine particles on heart rate variability: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut* 314:120245. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120245>.

7. Originalarbeiten in der Habilitationsschrift

- Breitner S**, Wolf K, Peters A, Schneider A (2014): Air temperature and cause-specific cardiovascular mortality in Bavaria, Germany. *Heart* 100(16): 1272-80. IF: 5.595 (2014). 58 Zitierungen (**Publikation 4**)
- Breitner S**, ..., Peters A, Schneider A (2014): Short-term effects of air temperature on mortality and effect modification by air pollution in three cities of Bavaria, Germany: a time-series analysis. *Sci Total Environ* 485-486C:49-61. IF: 4.099 (2014). 102 Zitierungen (**Publikation 6**)
- Breitner S**, ..., Peters A, ..., Kraus WE (2016): Associations among plasma metabolite levels and short-term exposure to PM2.5 and ozone in a cardiac catheterization cohort. *Environ Int* 97:76-84. IF: 7.088 (2016). 49 Zitierungen (**Publikation 8**)
- Breitner S**, Peters A, ..., Rich DQ (2019): Ambient and controlled exposures to particulate air pollution and acute changes in heart rate variability and repolarization. *Sci Rep* 9(1):1946. IF: 4.011 (2019). 29 Zitierungen (**Publikation 3**)
- Hampel R, **Breitner S**, ..., Peters A, ..., Kraus WE (2016): Short-term effects of air temperature on plasma metabolite levels in a cohort of cardiac catheterization patients. *Environ Res* 151:224-232. IF: 3.835 (2016). 4 Zitierungen (**Publikation 9**)
- Rai M, ..., **Breitner S** (2023): Heat-related cardiorespiratory mortality: effect modification by air pollution across 482 cities from 24 countries. *Env Int* 174:107825. IF: 11.8 (2022). 6 Zitierungen (**Publikation 7**)
- Schwarz M, ..., **Breitner S***, Peters A* (2023): Impact of Ambient Ultrafine Particles on Cause-Specific Mortality in Three German Cities. *Am J Respir Crit Care Med* 207(10):1334–44. IF: 30.528 (2022). 5 Zitierungen (**Publikation 2**)
- Schwarz M, ..., **Breitner S***, Peters A* (2023): Impact of ultrafine particles and total particle number concentration on five cause-specific hospital admission endpoints in three German cities. *Env Int* 178: 108032. IF: 11.8 (2022). 1 Zitierung (**Publikation 1**)
- Yao Y, ..., Peters A, **Breitner S** (2023): Longitudinal associations between metabolites and immediate, short- and medium-term exposure to ambient air pollution: Results from the KORA cohort study. *Sci Total Environ* 900:165780. IF: 9.8 (2022). 1 Zitierung (**Publikation 10**)
- Zhang S, **Breitner S**, ..., Peters A, Schneider A (2023): Assessment of short-term heat effects on cardiovascular mortality and vulnerability factors using small area data in Europe. *Environ Int* 179:108154. IF: 11.8 (2022). (**Publikation 5**)

*geteilte Letztautorenschaft

8. Anhang