

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



Akute gesundheitliche Effekte ultrafeiner Partikel

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

vorgelegt von
Elisabeth Anna Folwarczny

aus
Deggendorf

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Priv. Doz. Dr. Stefan Karrasch

Zweites Gutachten: Prof. Dr. Kathrin Kahnert

Drittes Gutachten: Prof. Dr. Martin Josef Kohlhäufel

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.2025

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	VII
Abstract (English)	V
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	1
1 Einleitung	1
1.1 Luftverschmutzung durch Feinstaub: Charakterisierung ultrafeiner Partikel.....	1
1.2 Wirkung ultrafeiner Partikel im Körper.....	6
1.3 Überwachung und Regulierung ultrafeiner Partikel	13
1.4 Zielsetzung der Arbeit	16
2 Methoden	19
2.1 Studienteilnehmer.....	19
2.2 Design der Studie	19
2.3 Auswahl der Expositionsorte.....	20
2.4 Monitoring der Luftschadstoffe	21
2.4.1 Ultrafeine Partikel	22
2.4.2 Particulate Matter	22
2.4.3 Lung-Deposited Surface Area.....	23
2.4.4 Black Carbon und Ultraviolet Particulate Matter.....	23
2.4.5 Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe.....	24
2.4.6 Stickstoffdioxid und Ozon	25
2.4.7 Wetterbedingungen	25
2.5 Medizinische Untersuchungen.....	25
2.5.1 Teilnehmerinformation und Einwilligungserklärung.....	25
2.5.2 Anamnesefragebogen	26
2.5.3 Symptomfragebogen.....	26
2.5.4 Größe und Gewicht	27
2.5.5 Langzeit-Elektrokardiogramm	27
2.5.6 Blutdruck und Pulsfrequenz	28
2.5.7 Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid	28
2.5.8 Exhalierendes Kohlenmonoxid.....	29
2.5.9 Vaskuläre Endothelfunktion.....	29
2.5.10 Forcierte Spirometrie	30

2.5.11	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid.....	32
2.6	Protokoll des Voruntersuchungstermins	32
2.7	Protokoll der Expositionstermine.....	33
2.8	Statistische Auswertung.....	35
3	Ergebnisse	38
3.1	Studienteilnehmer.....	38
3.2	Luftschadstoffmessungen	39
3.2.1	Auswahl der finalen Expositionsorte.....	39
3.2.2	Ergebnisse der Luftschadstoffmessungen an den Expositionstagen	42
3.3	Ergebnisse der medizinischen Untersuchungen	47
3.3.1	Vergleich der physiologischen Outcomes zwischen den vier Standorten	49
3.3.2	Vergleich der Symptome zwischen den vier Standorten	51
3.3.3	EKG-Auswertung	54
3.3.4	Regressionsanalysen mit Komponenten der Luftverschmutzung.....	55
3.3.4.1	Vorauswertung.....	55
3.3.4.2	Ergebnisse der Regressionsanalysen: Lungenfunktion	56
3.3.4.3	Kardiovaskuläre Messgrößen	60
3.3.4.4	Zusammenfassende Darstellung der Zusammenhänge	62
4	Diskussion	64
4.1	Design der Studie	64
4.2	Symptome	66
4.3	Messgrößen der Lungenfunktion	66
4.4	Kardiovaskuläre Messgrößen	72
4.5	Limitationen der Studie	74
4.6	Schlussfolgerung	75
Anhang A: Fragebögen		77
Anhang B: Umgebungsmessungen durch das LGL		93
Anhang C: Transferfahrten		99
Anhang D: Analyse von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen an den Expositionsorten		101
Anhang D: EKG-Auswertung		103
Danksagung.....		106
Affidavit		108
Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung		109

Publikationsliste.....	110
Literaturverzeichnis.....	111

Zusammenfassung

Hintergrund: Es ist bekannt, dass ultrafeine Partikel (UFP) vielfältige Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit haben können. Allerdings ist weniger gut erforscht, in welcher Art und Weise Messgrößen der Lungenfunktion und kardiovaskulären Funktion von absoluten und relativen Unterschieden der Exposition abhängen, wie sie zwischen ultrafeinen Partikeln im Vergleich zu feinen Partikeln und Gasen typischerweise in Großstädten auftreten.

Methoden: In der bayerischen Metropole München, Deutschland, wurden vier Standorte mit unterschiedlichen Konzentrationen an ultrafeinen und/oder feinen Partikeln ausgewählt: eine Kontrollexposition (Waldgebiet), ein städtischer Hintergrund (Wohngegend), eine Bundesstraße und ein Szenario der Biomasseverbrennung (Buchenholz). In einem randomisierten Cross-over-Design wurden 26 junge, gesunde, nicht-allergische Probanden an jedem der Standorte über 75 Minuten exponiert, wobei sie sich in regelmäßigen Abständen (5 Minuten pro 15 Minuten) leichtgradig körperlich betätigten. Die Luftschadstoffkonzentrationen wurden währenddessen kontinuierlich gemessen. Vor und nach den Expositionen wurden Symptome, forcierte Spirometrie, die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO) und Stickstoffmonoxid (DLNO), das durch Inertgasverdünnung gemessene alveoläre Volumen (AV), die fraktionelle Konzentration des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids (FeNO), der reaktive Hyperämie-Index (RHI), der Blutdruck sowie die Herzfrequenz erfasst. Die Reaktionen wurden als prozentuale Veränderungen der Werte nach versus vor den Expositionen ausgedrückt, und die Datenanalyse erfolgte entweder durch den Vergleich der vier Standorte oder mithilfe multipler linearer Regressionsanalysen basierend auf den jeweils gemessenen Schadstoffkonzentrationen.

Ergebnisse: Die Standorte zeigten das erwartete Muster der Expositionsniveaus, jedoch mit großer Variabilität und Überlappung. Die statistische Analyse ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede der prozentualen Änderungen der medizinischen Messgrößen zwischen den Standorten, abgesehen von einzelnen Symptomen, die bei Exposition an der Bundesstraße und bei Biomasseverbrennung verstärkt auftraten.

In den Regressionsanalysen hingegen, welche die individuellen Schadstoffkonzentrationen berücksichtigten, nahm das alveoläre Volumen (AV) um 0,92 (95%-Konfidenzintervall (KI): -0,28 bis -1,57) % pro 10.000/cm³ UFP ab. Ähnliche Ergebnisse wurden für den Parameter der in der Lunge deponierten Partikeloberfläche (LDSA) beobachtet, der stark mit UFP korreliert war. Für PM_{2.5} und PM₁₀ ließen sich keinerlei statistische Assoziationen feststellen. Insgesamt stieg FeNO nach den Expositionen leicht an, jedoch wurde dieser Anstieg um 5,4 (95%-KI: 1,8 bis 9,2) % pro

10 ppb NO₂ Umgebungskonzentration abgeschwächt; eine Assoziation mit O₃ bestand nicht. Überdies nahm die Herzfrequenz nach den Expositionen insgesamt ab, wobei dieser Rückgang um 2,1 (95%-KI: 0,3 bis 4,0) % pro 10.000/cm³ UFP verstärkt wurde, während keine Abhängigkeit von LDSA bestand. Einige weitere Zielgrößen zeigten deutliche Tendenzen eines Zusammenhangs mit UFP oder NO₂, allerdings waren diese Assoziationen nicht statistisch signifikant.

Schlussfolgerung: Bei jungen, gesunden, nicht-allergischen Probanden führte eine kurzfristige Exposition gegenüber UFP, äquivalent LDSA, zu einer geringfügigen, jedoch statistisch signifikanten Reduktion des dem Gastransport zugänglichen Lungenvolumens (AV). Dies könnte, als eine der Möglichkeiten, am ehesten durch das Auftreten peripherer Mikroatelektasen erklärt werden. Die NO₂-assoziierte relative Reduktion von FeNO deutet in Richtung oxidativer Interaktionen mit endogen erzeugtem NO in den zentralen Atemwegen. Die Abhängigkeit der Herzfrequenz von den UFP, nicht jedoch LDSA, verweist auf systemische Wirkungen der Partikelzahl, möglicherweise verbunden mit Translokation ultrafeiner Partikel. Obwohl die beobachteten Effekte zu gering waren, um als klinisch relevant gelten zu können, belegen sie, dass typische urbane Luftverschmutzungsmuster akute, messbare Auswirkungen selbst bei jungen, gesunden Individuen haben können. Sie geben ferner Hinweise darauf, welche Mechanismen pathophysiologisch beteiligt sein könnten, und belegen den Nutzen der kombinierten CO-NO-Diffusionskapazität als eines nicht-invasiven Verfahrens der Lungenfunktionsmessung. Die Erkenntnisse dieser Studie sind insbesondere für die Methodologie und Fragestellung künftiger Untersuchungen an vorerkrankten Risikopersonen von Wert.

Abstract (English)

Background: Multiple effects of ultrafine particles (UFP) on human subjects are known but there is less knowledge of how differences in the relative exposures to ultrafine versus fine particles or gases as typically encountered in large cities, affect lung function and cardiovascular outcome measures.

Methods: Four sites with high/low levels of ultrafine particles and/or fine particles were selected in the Bavarian Capital Munich, Germany: control area (woodland), urban environment (residential neighborhood), heavy traffic, and biomass combustion (burned beech wood). In a randomized, cross-over design, 26 young, healthy, non-allergic individuals were exposed at each site over 75 min with light (5 per 15 min) exercise; air pollutants were monitored continuously. Parameters assessed pre and post exposures comprised symptoms, spirometry, lung diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) and nitric oxide (DLNO), alveolar volume (AV) as determined by dilution of inert gas, the fractional concentration of exhaled nitric oxide (FeNO), reactive hyperemia index (RHI), blood pressure and heart rate. Responses were expressed as percentage changes post versus pre exposures and analyses performed by either comparing the four study sites or by (Bayesian) multiple linear regression analyses using the measured pollutant levels.

Results: The sites showed the planned pattern of exposure levels but with large variation and overlap. Outcomes in terms of percent changes showed no significant differences between study sites, except for symptoms which were elevated with traffic exposure and biomass combustion.

In the regression analyses that took into account the individual levels of air pollutants, AV decreased by 0.92 (95% confidence interval (CI): 0.28 to 1.57) % per 10.000/cm³ UFP. Similar results were obtained for LDSA (lung-deposited surface area) that was highly correlated with UFP. PM_{2.5} and PM₁₀ did not show associations with any of the outcome measures. Overall, FeNO slightly increased after exposure, but this increase was attenuated by 5.4 (95% CI: 1.8 to 9.2) % per 10 ppb ambient NO₂; there was no association with O₃. Moreover, heart rate decreased after exposures overall, this decrease was enhanced by 2.1 (95% CI: 0.3 to 4.0) % per 10.000/cm³ UFP, while there was no dependence on LDSA. Some other outcome measures showed tendencies of associations with UFP and NO₂, but these associations were not formally significant.

Conclusions: In young, healthy, non-allergic individuals, a short-term exposure to UFP, equivalently LDSA, elicited a small but statistically significant reduction in lung volume that was accessible to gas transport (AV), possibly indicating the occurrence of peripheral effects on

peripheral airways in response to UFP deposition. The reduction in FeNO associated with NO₂ suggested an oxidant effect in the central airways where endogenous NO is released. The dependence of heart frequency on UFP, but not LDSA, points towards systemic effects of particle numbers, possibly associated with particle translocation. While these effects were too small to be clinically relevant, they indicate that typical levels of urban air pollution can exert measurable acute effects even in young, healthy subjects. The results also provide hints on potential pathomechanisms and underline the value of the combined NO-CO-diffusing capacity as a highly sensitive, non-invasive measurement tool. Both observations might be of particular relevance for future studies involving patients at risk instead of healthy individuals.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der komplexen Zusammensetzung ultrafeiner Partikel.	3
Abbildung 2: Vergleich der Partikeloberfläche mit unterschiedlichen Durchmessern.....	4
Abbildung 3: Verschiedene Modi einer Partikelgrößenfraktion und ihrer Ursprungsquelle in der Atmosphäre.....	6
Abbildung 4: Verteilung feiner und ultrafeiner Partikel im Körper.....	7
Abbildung 5: Die Übersichtsdarstellung zeigt die aufeinanderfolgenden Phasen nach Inhalation von Luftschadstoffen.....	8
Abbildung 6: Graphische Darstellung der drei Hypothesen, durch die inhalierte ultrafeine Partikel das kardiovaskuläre System und andere Organsysteme beeinflussen können.....	10
Abbildung 7: Krankheiten des menschlichen Körpers, die durch die Luftverschmutzung beeinträchtigt werden.	13
Abbildung 8: Die Luftqualitätsrichtwerte und Zwischenziele der WHO für verschiedene Luftschadstoffe.....	16
Abbildung 9: Eingesetztes mobiles Messsystem zur umfassenden und zeitlich hoch aufgelösten Quantifizierung der Luftschadstoffkonzentration.....	21
Abbildung 10: Gesamtablauf eines Expositionstages.	34
Abbildung 11: Standorte in München, die als potenzielle Expositionsorte näher untersucht wurden.	39
Abbildung 12: Streudiagramm der logarithmisch transformierten Medianwerte von LDSA [$\mu\text{g}/\text{m}^3$] und UFP [$\#/\text{cm}^3$] an den vier Expositionsorten.....	44
Abbildung 13: Streudiagramm des logarithmisch transformierten Medianwertes NO_2 [ppb] und des Medianwertes Ozon [ppb] an den vier Expositionsorten.....	45
Abbildung 14: Boxplot von den Augensymptomen und Kopfschmerzen im Vergleich zu vor und nach der Exposition an den vier unterschiedlichen Expositionsorten.	53
Abbildung 15: Effektschätzungen der Schadstoffkonzentrationen während der Exposition in Bezug auf die prozentuale Differenz der Messung nach der Exposition gegenüber der Messung vor der Exposition ($\Delta\%$) der Ergebnisvariablen, mit linearer Regressionslinie und 95%-Intervallschätzung (graue Flächen).	59
Abbildung 16: Mittelwerte (mit Konfidenzintervallen) der prozentualen Änderungen ($\Delta\%$) bei den Expositionen versus die Quartile der Schadstoffkonzentrationen.	63
Abbildung 17: Messungen mit dem SMPS+C-System durch das Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) zur Absicherung der endgültigen Auswahl der Expositionsorte. .	94
Abbildung 18: Ergebnisse der Messungen an den vier finalen Expositionsorten während der 75-minütigen Probandenexposition in Kooperation mit dem LGL.	97

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der 26 Studienteilnehmer.	38
Tabelle 2: Übersicht der 22 verschiedenen möglichen Expositionsorte.....	40
Tabelle 3: Übersicht der vier Expositionsszenarien, des gewünschten Mengenverhältnisses der Schadstoffe und des Versuchsaufbaus am Expositionsort.	42
Tabelle 4: Umweltexpositionsbedingungen mit Medianwerten und Quartilen von allen Studienteilnehmern, basierend auf den Medianwerten der 75-minütigen Expositionszeiträume.	43
Tabelle 5: Übersicht über die anthropometrischen Daten der in die Studie eingeschlossenen Teilnehmer sowie die randomisierte Reihenfolge der Expositionstermine.....	48
Tabelle 6: Prozentuale Veränderungen der Lungenfunktions- sowie der kardiovaskulären Ergebnisparameter über die 75-minütigen Expositionszeiträume (nach minus vor).	50
Tabelle 7: Veränderungen der Symptome (post-pre) angegeben als Mediane und Quartile (in Klammern) für die vier Expositionsorte.	52
Tabelle 8: Schätzung der Wirkung von Umweltexposition auf Lungenergebnisparameter mit Regressionskoeffizienten und entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen (KI) in zwei verschiedenen Modellen.....	57
Tabelle 9: Schätzung der Wirkung von Umweltexposition auf kardiovaskuläre Ergebnisparameter mit Regressionskoeffizienten und entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen (KI) in zwei verschiedenen Modellen unter Verwendung eines Bayes'schen Ansatzes.	61
Tabelle 10: Vor- und Nachwerte sowie relativer Unterschied ($\Delta\%$) der Lungenfunktions- und kardiovaskulärer Ergebnisse von der Transferfahrt/Untersuchung.	100
Tabelle 11: Mediane und Quartile (in Klammern) der analysierten polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK) an den vier verschiedenen Expositionsorten.	102
Tabelle 12: Übersicht der EKG-Parameter vor und nach der 75-minütigen Exposition sowie relativer Unterschied der EKG-Parameter im Vergleich zu den Werten vor der Exposition ($\Delta\%$), basierend auf den Medianwerten und Quartilen der gesamten EKG-Aufzeichnung.	104

Abkürzungsverzeichnis

-	bis
%	Prozent
↑	hoch
↓	niedrig, reduziert
<	kleiner
≤	kleiner gleich
>	größer
Δ	delta
°C	Grad Celsius
μ	mikro
AIRQUIX	Air Quality Inspection Box
AP-1	Activator protein 1
AQG	Luftqualitätsrichtlinien
ATS	Amerikanische Gesellschaft für Thoraxmedizin
AV	Alveolarvolumen
BC	Black Carbon, Ruß
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body-Mass-Index
cm ³	Kubikzentimeter
CO	Kohlenmonoxid
COHb	Carboxyhämoglobin
COPD	chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung
CPC	Kondensationspartikelzähler
DLCO	Diffusionskapazität (Transferfaktor) für Kohlenmonoxid, TLCO
DLNO	Diffusionskapazität (Transferfaktor) für Stickstoffmonoxid, TLNO
DNA	Desoxyribonukleinsäure
eCO	exhalirtes Kohlenmonoxid
EKG	Elektrokardiogramm
ERS	Europäische Gesellschaft für Pneumologie
FeNO	fraktioniertes ausgeatmetes Stickstoffmonoxid
FEV ₁	forciertes Ausatemvolumen in 1 Sekunde
FVC	forcierte Vitalkapazität
g	Gramm
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
GI	Gastrointestinaltrakt

GLI	Global Lung Initiative
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor
GPS	Global Positioning System
IL	Interleukin
IT	interim targets, Zwischenziele
I κ B	I kappa B
k	kilo
KCO	Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid (Transferfaktor pro Volumen)
KI	Konfidenzintervall
KNO	Transferkoeffizient für Stickstoffmonoxid (Transferfaktor pro Volumen)
l	Liter
LDSA	lung-deposited surface area, lungengängige Oberfläche der Partikel
LGL	Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
LLN	unterhalb der Normgrenze
LMIC	Länder mit niedrigem und mittlerem Einkommen
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
Ln	natürlicher Logarithmus
Log	Logarithmus
m	Meter
m ³	Kubikmeter
mg	Milligramm
min	Minute
ml/s	Milliliter/Sekunde
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	nano
NF κ B	nuclear factor kappa B
NO	Stickstoffmonoxid
NO ₂	Stickstoffdioxid
NO _x	Stickoxide generell
NP	Nanopartikel
NrF2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
O ₃	Ozon
p	Signifikanzwert, (lat. <i>probabilitas</i>)
PAK	polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PM	Particulate Matter, Feinstaub
PNC	Partikelanzahlkonzentration

PNC	Partikelanzahlkonzentration
ppb	parts per billion
ppm	parts per million
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RHI	reaktiver Hyperämie-Index
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SO ₂	Schwefeldioxid
TGF-β	Transforming Growth Factor β
Th2	Typ2-T-Helferzellen
TNF-α	tumor necrosis factor α
UFP	ultrafeine Partikel
UV	Ultraviolett
UVP	Ultraviolett-absorbierende Partikel
VAS	visuelle Analogskala
VOCs	Volatile Organic Compounds
vs	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	zentrales Nervensystem
α	alpha
β	beta

Hinweise:

Das dieser Arbeit zugrundeliegende Forschungsprojekt wurde gefördert vom Bayerischen Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz (Projekt-Nr.: TLK01L-77231) im Rahmen des Projektverbundes „BayUFP – Messung, Charakterisierung und Bewertung ultrafeiner Partikel“.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Sprachform verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung selbstverständlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform dient nur der redaktionellen Vereinfachung und beinhaltet keinerlei Wertung.

1 Einleitung

Die dokumentierte Geschichte der Luftverschmutzung reicht bis in das 13. Jahrhundert zurück, als in London erstmals Beschwerden über Probleme durch Rauch laut wurden, die durch die verstärkte Nutzung von Kohle als Brennstoff in Haushalten und der Industrie verursacht wurden. Im Jahr 1306 erließ König Edward I. von England ein Verbot des Verbrennens von „seale coal“, einer schwefelreichen Kohle, um die Belästigung durch Rauchentwicklung und Geruch einzudämmen (1). Zu den ersten dokumentierten, schwerwiegenden Ereignissen von Luftverschmutzung zählt der Vorfall im belgischen Meuse-Tal im Jahr 1930. Dort führte die Kombination von Industrieemissionen und einer ungünstigen Wetterlage zu etwa 60 Todesopfern (2). Ein ähnlicher Vorfall, der 20 Menschen das Leben kostete und weitere Hunderte gesundheitlich beeinträchtigte, ereignete sich 1948 in Donora, Pennsylvania, USA (3). Der bekannteste und tragischste Fall von Luftverschmutzung war jedoch der „Great Smog“ von London im Jahr 1952. Durch die Kombination von Kohleheizungen, Industrieabgasen und einer Wetterinversion bildete sich eine dichte Smogdecke über der Stadt, die schätzungsweise 10.000 Menschen das Leben kostete (4, 5). Diese historischen Ereignisse verdeutlichen die deletären Auswirkungen der Luftverschmutzung, die bis heute eines der drängenden globalen Probleme darstellt. Sie gehört zu den führenden Ursachen für Mortalität und Morbidität weltweit (6-12).

1.1 Luftverschmutzung durch Feinstaub: Charakterisierung ultrafeiner Partikel

Luftverschmutzung bezeichnet die kombinierte Verunreinigung der Luft durch ein heterogenes Gemisch aus partikel- und gasförmigen Bestandteilen (13). Die gasförmigen Komponenten der Luftverschmutzung umfassen vor allem Stickoxide (NO_x), Schwefeldioxid (SO_2), Ozon (O_3), Kohlenmonoxid (CO) und flüchtige organische Verbindungen (Volatile Organic Compounds, VOCs). Stickoxide umfassen als Sammelbezeichnung Stickstoffmonoxid (NO) und Stickstoffdioxid (NO_2). Sie entstehen hauptsächlich durch Verbrennungsprozesse, wie sie in Fahrzeugmotoren und Kraftwerken ablaufen, und spielen auch eine entscheidende Rolle bei der Bildung von bodennahem Ozon und sekundärem Feinstaub (14-16). Schwefeldioxid wird bei Verbrennungsprozessen fossiler Energieträger wie Kohle und Öl durch Oxidation des im Brennstoff enthaltenen Schwefels gebildet (15). In der Atmosphäre kann SO_2 zu Schwefelsäure oxidieren und auf diese Weise sauren Regen verursachen.

In Bodennähe auftretendes Ozon wird aus Vorläuferstoffen, meist Stickoxiden und flüchtigen organischen Verbindungen, unter intensiver UV-Sonneneinstrahlung gebildet. Da es nicht direkt freigesetzt wird, sondern durch komplexe photochemische Prozesse gebildet wird, bezeichnet man es auch als sekundären Schadstoff (17). Unter anderem ist an der Entstehung zentral NO_2

beteiligt, aber auch Kohlenmonoxid (CO). CO wird bei der unvollständigen Verbrennung von Brenn- und Treibstoffen gebildet, beispielsweise im Kraftfahrzeugverkehr, bei Industrieprozessen und in Privathaushalten. Es entsteht, wenn während des Verbrennungsprozesses nicht genügend Sauerstoff vorhanden ist, um die vollständige Oxidation zu CO₂ zu ermöglichen (18). VOCs sind gas- und dampfförmige Komponenten organischen Ursprungs, die in der Luft vorkommen. Neben zahlreichen Verbindungen aus biologischen Prozessen, wie beispielsweise dem Pflanzenstoffwechsel oder Fäulnis- und Abbauprozessen, gehören auch Kohlenwasserstoffe, Alkohole und Aldehyde anthropogenen und technischen Ursprungs dazu. Diese VOCs entstehen bei technischen Prozessen, beispielsweise durch unvollständige Verbrennung in Kraftfahrzeugen, oder auf der Basis von Flüssigbrennstoffen oder Lösungsmitteln. In Gegenwart von Sonnenlicht reagieren sie mit Stickoxiden und tragen zur Bildung von bodennahem Ozon sowie sekundären Aerosolen bei (19-21).

Neben den gasförmigen Bestandteilen zählen Feinstaub (Particulate Matter; PM₁₀, PM_{2,5}), ultrafeine Partikel (ultrafine particles, UFP) und Ruß (Black Carbon; BC) zu den wichtigsten partikelförmigen Luftschadstoffen. Particulate Matter (PM₁₀) bezeichnet luftgetragene Partikel mit einem (aerodynamischen) Durchmesser von weniger als 10 µm. PM_{2,5} umfasst feine Partikel, deren Durchmesser zwischen 0,1 und 2,5 µm liegt. Black Carbon entsteht vor allem durch die unvollständige Verbrennung fossiler Brennstoffe, Biomasse und Holz. BC trägt nicht nur zur Luftverschmutzung bei, sondern verstärkt auch die Erwärmung der Atmosphäre, da es Sonnenstrahlung effizient absorbiert. Ultrafeine Partikel gehören zu den kleinsten luftgetragenen Partikeln und haben Durchmesser im Bereich von 1 bis 100 Nanometer. Sie können sowohl natürlichen als auch anthropogenen Ursprungs sein. Natürliche Quellen umfassen Waldbrände, Vulkanausbrüche und atmosphärische Prozesse, während anthropogene Emissionen vor allem durch die Verbrennung von Biomasse, den Straßenverkehr und industrielle Prozesse entstehen (8, 10). UFP natürlichen Ursprungs werden in der Atmosphäre aus gasförmigen, biogenen Vorläufersubstanzen gebildet und spielen eine wichtige Rolle als Nukleationskeime bei der Wolkenbildung (22).

In dicht besiedelten Regionen dominieren jedoch UFP anthropogenen Ursprungs (23). Diese entstehen hauptsächlich bei Verbrennungsprozessen und werden direkt in die Atmosphäre emittiert, können jedoch auch durch Photooxidation oder Kondensation gasförmiger Vorläufersubstanzen gebildet werden (24). Aufgrund der hochdynamischen Prozesse bei der Entstehung von UFP treten insbesondere in der Nähe von Partikelquellen starke zeitliche und räumliche Schwankungen in den Konzentrationen auf, die häufig mit ausgeprägten

Konzentrationsspitzen einhergehen (25, 26). Eine schematische Darstellung der Zusammensetzung ultrafeiner Partikel ist in Abbildung 1 gegeben.

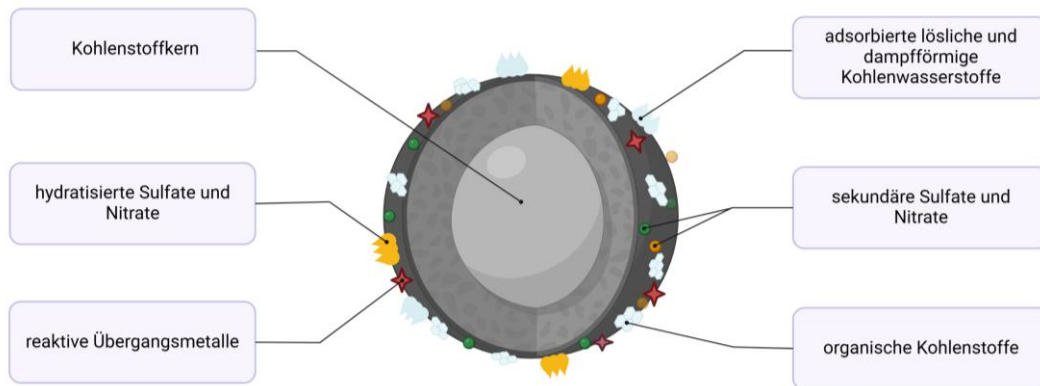


Abbildung 1: Schematische Darstellung der komplexen Zusammensetzung ultrafeiner Partikel.

UFP können beispielsweise aus dem Stadtgebiet oder aus Fahrzeugabgasen stammen und besitzen einen Kohlenstoffkern, der von einer Vielzahl chemischer Verbindungen umhüllt ist. Dazu zählen reaktive Übergangsmetalle, organische Kohlenwasserstoffe sowie sekundäre und hydratisierte Sulfate und Nitrate. Zudem können lösliche und dampfförmige Kohlenwasserstoffe adsorbiert vorliegen. Die Darstellung ist nicht maßstabsgetreu und wurde in prinzipieller Anlehnung an (27) mit bioRender.com erstellt.

Ultrafeine Partikel zeichnen sich durch ihre geringe Größe von weniger als $0,1\ \mu\text{m}$ ($100\ \text{nm}$) aus (28, 29). Aufgrund dieser geringen Größe tragen sie zwar nur unwesentlich zur Gesamtmasse der Partikel der partikulären Luftverschmutzung bei, stellen jedoch in der Partikelanzahlkonzentration den größten Anteil (28), siehe dazu Abbildung 2. Ferner besitzen UFP eine große Oberfläche im Verhältnis zu ihrer Masse, was sie besonders reaktionsfreudig macht (30). Sie entstehen oft lokal in der Nähe von Emissionsquellen wie Verkehr, Industrie oder Biomasseverbrennung und verbleiben nur wenige Minuten bis Stunden in der Atmosphäre, bevor sie sich durch Koagulation zu größeren Partikeln verbinden oder an Oberflächen ablagern (31). Ihre Verteilung in der Luft wird stark durch Wetterbedingungen wie Wind, Temperatur und Luftfeuchtigkeit beeinflusst. Daher ist es sinnvoll oder sogar geboten, sie direkt und laufend zu messen, um eine Exposition zu charakterisieren, wie es in der vorliegenden Studie geschehen ist.




	10 μm (grob)	2,5 μm (fein)	0,1 μm (ultrafein)
			
Gesamtmasse	1	1	1
Partikelzahl	1	64	1.000.000
Oberfläche pro Partikel	1	0,0625	0,001
Gesamtoberfläche pro Masse	1	4	100

Abbildung 2: Vergleich der Partikeloberfläche mit unterschiedlichen Durchmessern.

Die Abbildung basiert auf der Annahme, dass alle Partikel jeder Kategorie ideale Kugelformen mit identischer Dichte aufweisen und in gleicher Anzahl vorhanden sind. Die Masse, Partikelanzahl und Oberfläche grober Partikel wurden willkürlich auf den Wert 1 normiert, während die entsprechenden Werte für die kleinere Partikelgrößen relativ dazu dargestellt sind. Die Abbildung orientiert sich im Prinzip an (28) und wurde mit bioRender.com erstellt.

Die Konzentration von Feinstaub, wie $\text{PM}_{2,5}$ und PM_{10} , wird üblicherweise als Massenkonzentration pro Volumeneinheit gemessen. Die Partikel werden dabei nach ihrem aerodynamischen Durchmesser klassifiziert. Partikel mit einem Durchmesser von 2,5 μm oder weniger werden als $\text{PM}_{2,5}$ bezeichnet, während PM_{10} alle Partikel mit einem Durchmesser von bis zu 10 μm einschließt (25). Im Gegensatz dazu ist die Messung ultrafeiner Partikel deutlich anspruchsvoller, da ihre Massenkonzentration äußerst gering ist und oft unterhalb der Nachweisgrenzen handelsüblicher Waagen liegt. Aus diesem Grund kommen für die Messung von UFP spezielle Verfahren wie Kaskadenimpaktoren zum Einsatz. Dabei werden die Partikel auf einer Reihe von Impaktoroberflächen abgeschieden und anschließend gravimetrisch analysiert, um ihre Masse zu bestimmen.

Eine einfachere Methode zur Messung der Konzentration ultrafeiner Partikel ist die Ermittlung der Gesamtanzahl der Partikel pro Volumeneinheit Luft, bekannt als Partikelanzahlkonzentration (PNC, particle number concentration). Dies erfolgt in der Regel mit einem

Kondensationspartikelzähler (CPC, condensation particle counter), bei dem die zuvor durch Kondensation von Dampf auf der Partikeloberfläche vergrößerten Partikel gezählt werden. Es wird angenommen, dass die PNC auch als geeigneter Indikator für die Partikeloberfläche dienen kann, falls man eine näherungsweise Information über die Größenverteilung hat (25, 28).

Ultrafeine Partikel können anhand ihrer Entstehungsprozesse und Größenfraktionen in mehrere Größenmodi unterteilt werden: Nukleation (Nucleation Mode), Aitken, Akkumulation (Accumulation Mode), oder Grobmodus (Coarse Mode) (25), siehe dazu Abbildung 3. Partikel im Nukleationsmodus (bis 20-30 nm) stellen den kleinsten Größenbereich dar und entstehen vorwiegend aus flüchtigen, gasförmigen Vorläufersubstanzen, wenn sich Abgase verdünnen und abkühlen. Sie haben eine sehr kurze Lebensdauer in der Atmosphäre, die meist nur wenige Minuten beträgt (32). Partikel im Aitken-Modus, die Größen zwischen 20 und 100 nm umfassen, bilden die nächste Gruppe innerhalb dieser Kategorie. Ihnen folgen die Partikel des Akkumulationsmodus (100 - 1000 nm), die sowohl primäre als auch sekundäre Partikel enthalten. Diese Partikel machen den größten Anteil an der Masse von Feinstaub und $PM_{2.5}$ aus und bleiben für mehrere Tage in der Atmosphäre stabil. Partikel im Grobmodus (> 1.000 nm) entstehen in erster Linie durch mechanische Prozesse, wie zum Beispiel das Aufwirbeln von Material, oder durch Resuspension. Ihre Lebensdauer in der Atmosphäre ist relativ kurz und beträgt in der Regel nur Minuten bis Stunden. Die Bildung von Partikel der verschiedenen Größenmodi erfolgt somit durch direkte Emissionen, Kondensationswachstum, Koagulation oder mechanische Prozesse. Die Einteilung in verschiedene Größenmodi ist schematisch und dient der prinzipiellen Beschreibung der Partikelgrößenverteilung, ohne dabei genaue Schwellenwerte festzulegen (25, 32-34).

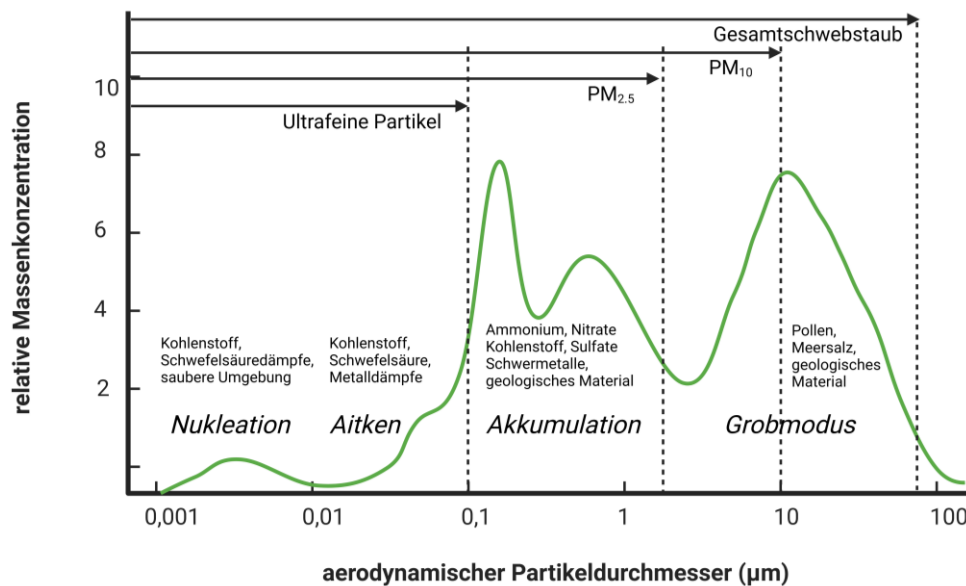


Abbildung 3: Verschiedene Modi einer Partikelgrößenfraktion und ihrer Ursprungsquelle in der Atmosphäre.

Partikel werden in vier Größenmodi emittiert: Nukleations-, Aitken-, Akkumulations- und Grobmodus. Partikel im Nukleationsmodus entstehen normalerweise aus flüchtigen Vorläuferstoffen, wenn sich Abgase verdünnen und abkühlen, während Partikel im Aitken-Modus durch frische Hochtemperaturemissionen gebildet werden. Der Akkumulationsmodus enthält primäre und sekundäre Partikel sowie den Großteil der Gesamtpartikelmasse und der $PM_{2.5}$ -Masse. Der Grobmodus umfasst mechanisch erzeugtes oder wiederaufgewirbeltes Material. Die Abbildung wurde in Anlehnung an (34) mit bioRender.com erstellt.

1.2 Wirkung ultrafeiner Partikel im Körper

Ultrafeine Partikel sind durch ihre extrem geringe Größe von weniger als $0,1\ \mu m$ gekennzeichnet (28, 29). Ein hervorstechendes Merkmal dieser Partikel ist ihr großes Oberfläche-zu-Masse-Verhältnis, das sie von anderen partikulären Schadstoffen unterscheidet (30). Aufgrund ihrer geringen Masse und Größe verhalten sie sich ähnlich wie gasförmige Moleküle, was ihnen erlaubt, tief in die Atemwege vorzudringen und sogar in den Blutkreislauf zu gelangen (28, 30). Im Gegensatz dazu verbleiben größere Partikel mit einer Größe von 10 bis $30\ \mu m$ in den oberen Atemwegen, etwa in der Nasenhöhle und im Rachen, und erreichen die Lunge nicht (35, 36). Partikel mit einer Größe zwischen 1 und $10\ \mu m$ können tiefer in die Atemwege eindringen, werden jedoch in der Regel im Tracheobronchialbaum durch die mukoziliäre Clearance beseitigt (30). Hingegen ermöglichen die apolare Oberfläche und winzige Größe ultrafeiner Partikel ($< 0,1\ \mu m$) es ihnen sogar, das Lungengewebe zu durchdringen und die Lipidschichten der Zellmembran zu überwinden (37, 38).

Besonders hervorzuheben ist ihre Fähigkeit, die tiefsten Bereiche des Atmungstraktes, einschließlich der Alveolarregion, zu erreichen. Dort werden sie hauptsächlich durch Brownsche

Diffusion oder gravitative Sedimentation deponiert (27, 39, 40). Darüber hinaus zeichnen sich ultrafeine Partikel durch ihre hohe Oberflächenreaktivität aus. Diese erlaubt ihnen, Metalle oder organische Verbindungen zu adsorbieren. Beim Eindringen in den Blutkreislauf können sie durch Inflammation u.a. oxidativen Stress auslösen (28, 39, 41, 42). In Abbildung 4 ist die Verteilung feiner und ultrafeiner Partikel im Körper dargestellt.

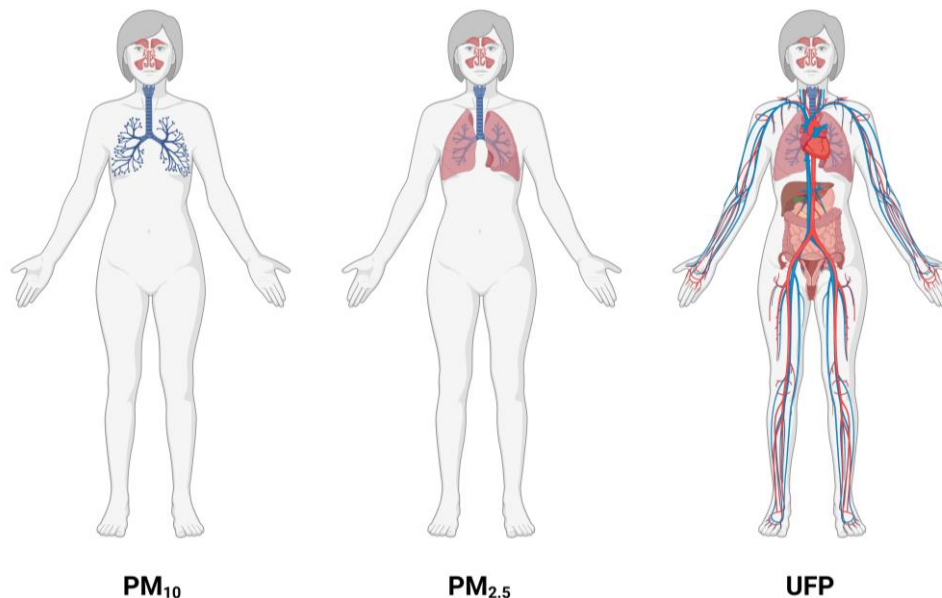


Abbildung 4: Verteilung feiner und ultrafeiner Partikel im Körper.

Größere Partikel (10–30 μm) verbleiben in den oberen Atemwegen, wie der Nasenhöhle und dem Rachen, und gelangen nicht in die Lunge. Partikel mit einer Größe zwischen 1 und 10 μm können tiefer in die Atemwege vordringen, werden jedoch meist im Tracheobronchialbaum durch die mukoziliäre Clearance entfernt. Ultrafeine Partikel (< 0,1 μm) hingegen können aufgrund ihrer geringen Masse und apolaren Oberfläche nicht nur das Lungengewebe durchdringen, sondern auch die Lipidschichten der Zellmembran überwinden und in den Blutkreislauf sowie in die Organsysteme gelangen. Die Darstellung orientiert sich im Prinzip an (43) und wurde mit bioRender.com erstellt.

Sowohl Untersuchungen *in vitro* als auch *in vivo* haben gezeigt, dass Schadstoffpartikel und Schadgase redoxsensitive Signalwege sowie Transkriptionsfaktoren aktivieren können (44). Das in Abbildung 5 dargestellte Modell beschreibt den partikelinduzierten oxidativen Stress als primäres molekulares Ereignis, das nachfolgend Inflammation sowie Gewebeschäden in der Lunge auslösen und schließlich zum Zelltod führen kann. Dabei nimmt die oxidative Belastung stufenweise zu. Zu Beginn werden endogene extra- und intrazelluläre antioxidative Abwehrkräfte aktiviert (45). Sobald diese erschöpft sind, werden frühe adaptive Reaktionen durch die Induktion der Signalwege von AP-1 (Activator protein 1) und NrF2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) eingeleitet. In diesem Stadium werden Chemokine und Zytokine, wie TNF- α (tumor necrosis factor α), IL-1 (Interleukin-1), IL-6 (Interleukin-6) und IL-8 (Interleukin-8), freigesetzt.

Die resultierende akute Entzündung stellt ihrerseits eine sekundäre Quelle reaktiver Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) dar. Diese verstärken nicht nur die initiale Schädigung des Atemwegsepithels und des Gefäßendothels, sondern erhöhen auch den oxidativen Stress im Gewebe, was schließlich zur Apoptose oder Nekrose der Zellen führen kann (45). Darüber hinaus existieren alternative Mechanismen, durch die biologische oder organische Komponenten inhalierter Partikel Entzündungen auslösen können. So können bakterielle Antigene, die an Partikeloberflächen gebunden sind, Toll-like-Rezeptoren aktivieren (46).

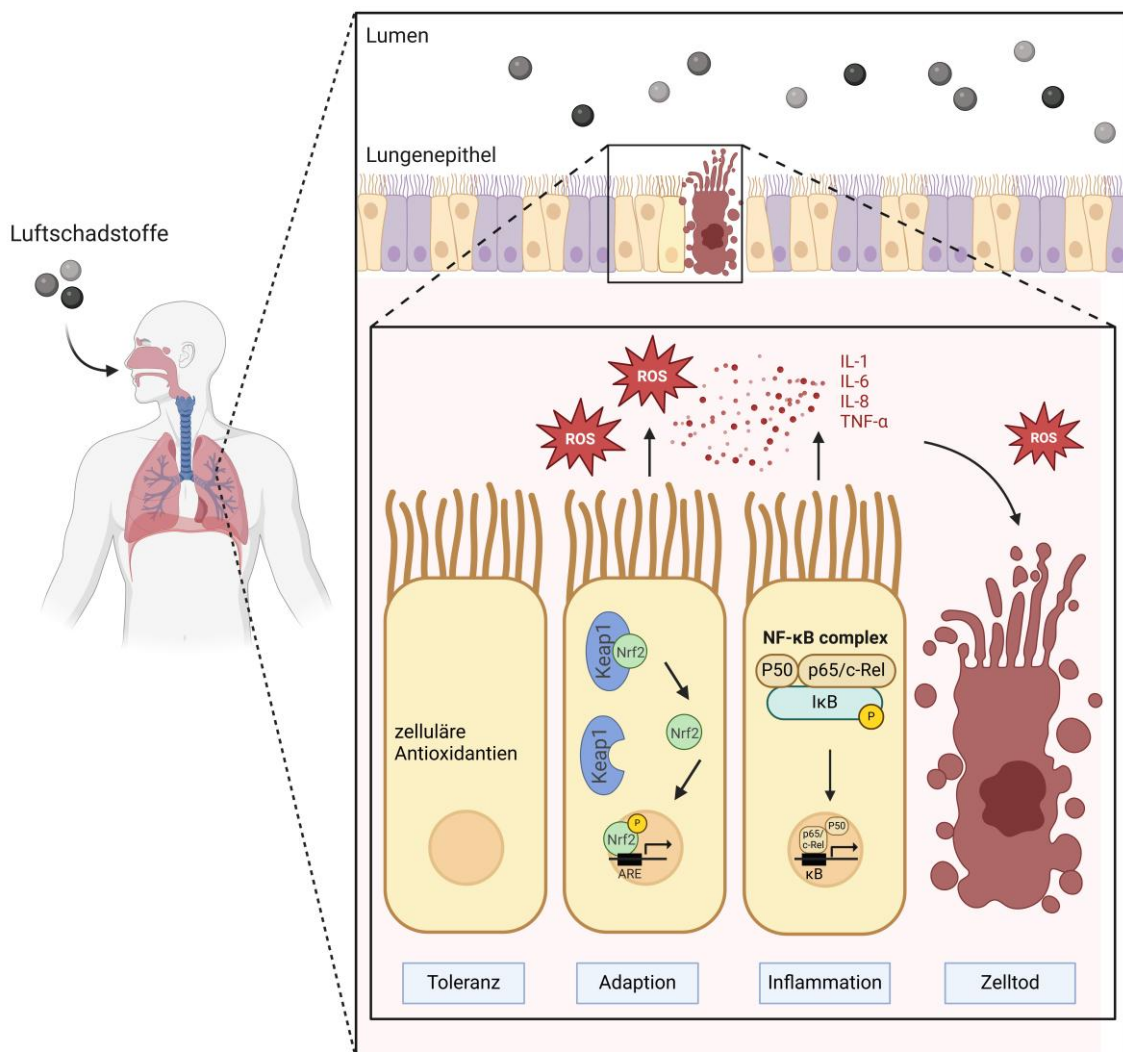


Abbildung 5: Die Übersichtsdarstellung zeigt die aufeinanderfolgenden Phasen nach Inhalation von Luftschadstoffen.

Eine Schadstoffbelastung führt nach Inhalation der Schadstoffe zu oxidativem Stress an der Schnittstelle zwischen Luft und Lunge, der zunächst die endogenen extra- und intrazellulären antioxidativen Abwehrkräfte aktiviert (Toleranzphase). In der Phase der Adaption, also der zellulären Anpassung, entstehen reaktive Sauerstoffspezies (ROS), die über die Signalwege Nrf2 und IκB (I kappa B) zur Transkription von proinflammatorischen Zytokinen, wie TNF-α, IL-1, IL-6 und IL-8, führen und eine erneute ROS-Produktion auslösen, den oxidativen Stress im Gewebe verstärken und letztendlich zum Zelltod durch Apoptose oder Nekrose führen können. Die Darstellung orientiert sich im Prinzip an (45) und wurde mit bioRender.com erstellt.

Der Zusammenhang zwischen partikelförmiger Luftverschmutzung und gesundheitlichen Effekten erfordert die Berücksichtigung spezifischer Partikeleigenschaften und biologischer Mechanismen. Es gibt derzeit drei Hypothesen, um die kardiovaskulären Veränderungen durch partikuläre Luftschadstoffe nach deren Inhalation zu erklären, siehe dazu Abbildung 6 (27). Die erste, klassische Hypothese geht davon aus, dass inhalierte feine und ultrafeine Partikel in der Lunge von Makrophagen und Neutrophilen phagozytiert werden und proinflammatorische Prozesse auslösen (30). Eine hohe Partikeldosis, starke biochemische Reaktivität oder unzureichende Clearance der Partikel können die lokale Entzündungsreaktion innerhalb der Lunge verstärken, was zu einer Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, wie beispielsweise TNF- α , IL-6 und IL-8, GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor), TGF- β (Transforming Growth Factor β) und ROS (reactive oxygen species, reaktive Sauerstoffspezies) in die Zirkulation führt (30, 47). Dies induziert eine akute sowie chronische Inflammation der Lunge und eine systemische Inflammation, die eng mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist (30).

Eine weitere Hypothese besagt, dass inhalierte ultrafeine Partikel oder die von ihnen ausgelösten proinflammatorischen Botenstoffe sensorische Rezeptoren in den Alveolen stimulieren (48-50). Dies löst ein Signal an das zentrale Nervensystem aus, das Veränderungen in der Aktivität des autonomen Nervensystems bewirkt. Dadurch wird die Herzfunktion direkt und das kardiovaskuläre System indirekt beeinflusst (51, 52). Die dritte Hypothese stützt sich auf das Phänomen der Partikeltranslokation. Aufgrund ihrer äußerst geringen Größe können ultrafeine Partikel die dünne Membran zwischen Alveolen und Kapillaren durchdringen, in den Blutkreislauf gelangen und dort die kardiovaskuläre Funktion direkt beeinflussen (53, 54).

In jedem Fall können als Folge von oxidativem Stress und erhöhter Konzentrationen proinflammatorischer Effektoren die kardiovaskuläre Funktion beeinträchtigt und eine respiratorische Fehlfunktion ausgelöst werden (43). *In vivo*- und *in vitro*-Studien haben gezeigt, dass die Toxizität von UFP mit einer erhöhten Konzentration intrazellulärer reaktiver Sauerstoffspezies verbunden ist. Dies führt zu einer Störung des homöostatischen Redoxzustandes und aktiviert die Transkription von Transkriptionsfaktoren, wie NF κ B (nuclear factor kappa B), sowie die Expression von pro-inflammatorischen Molekülen wie TNF- α , IL-6 und IL-8 (43, 55, 56).

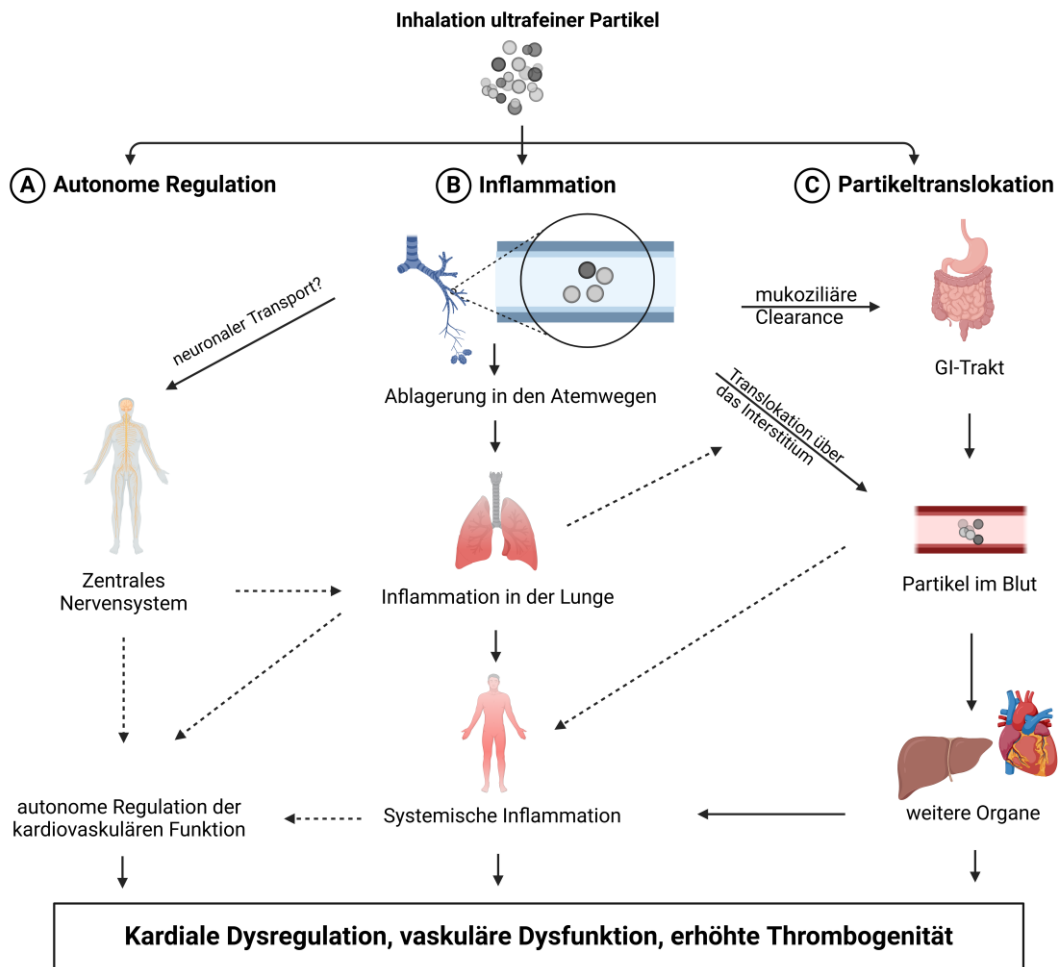


Abbildung 6: Graphische Darstellung der drei Hypothesen, durch die inhalierte ultrafeine Partikel das kardiovaskuläre System und andere Organsysteme beeinflussen können.

Dargestellt sind die drei Hypothesen: Autonome Regulation (A), Inflammation (B) und Partikeltranslokation (C). Die daraus resultierende kardiale Dysregulation, vaskuläre Dysfunktion und erhöhte Thrombogenität begünstigen die Entstehung von Arteriosklerose, Apoplex oder Myokardinfarkt. Die Pfeile zwischen diesen Pfaden veranschaulichen das Ausmaß der Wechselwirkungen und die gegenseitige Beeinflussung der mechanistischen Wege sowie die Herausforderungen bei der umfassenden Einordnung der vielfältigen biologischen Wirkungen inhalierte ultrafeiner Partikel einhergehen. Durchgezogene Pfeile beschreiben die Passage der Partikel im Körper, während gestrichelte Pfeile Wechselwirkungen darstellen, die durch biologische Mediatoren vermittelt werden. GI-Trakt = Gastrointestinaltrakt. Die Darstellung orientiert sich an (27) und wurde mit bioRender.com erstellt.

Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass bei Mäusen eine hohe Exposition gegenüber Komponenten verkehrsbedingter Luftverschmutzung, ähnlich einer hohen Verkehrsbelastung, während der Trächtigkeit das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen erhöhen kann (57). Störungen dieser Art sind relevant, da sie beim Menschen mit einem breiten Spektrum neuropsychiatrischer Erkrankungen, wie Depression oder Autismus-Spektrum-Störungen, in Verbindung stehen. Speziell weisen die Daten aus der genannten Studie darauf hin, dass die pränatale Exposition von Mäusen gegenüber urbanem Feinstaub aus verkehrsreichen Gebieten

die neuronale Differenzierung durch eine verzögerte Neuritenbildung beeinflussen konnte. Dies ging mit geschlechtsspezifischen Verhaltensänderungen einher. Es wäre von großer Bedeutung, wenn diese Effekte in analoger Weise auch beim Menschen auftreten könnten, sofern eine hohe pränatale Exposition gegenüber straßenverkehrsbedingten Partikeln vorliegt (57). Frauen wären damit besonders anfällig für die Auswirkungen von Umweltverschmutzung, insofern diese nicht nur ihre eigene Gesundheit und Fortpflanzungsfähigkeit, sondern auch die Entwicklung des Fötus beeinträchtigen könnten (57).

In anderen Studien fand sich, dass die Übertragung von Nanopartikeln (NP) aus den Atemwegen der Mutter auf die Plazenta und den Fötus abträglich für die Nachkommen sein kann; die Auswirkungen einer solchen Exposition auf die Entwicklung des Fötus könnten somit auch langfristige gesundheitliche Folgen im späteren Leben nach sich ziehen (58). Auch fand sich, dass die pränatale Exposition gegenüber $PM_{2.5}$ die Anfälligkeit für Atemwegsinfektionen in der frühen Kindheit erhöhen konnte. Als mögliche Ursache wird eine Zytokin-Deregulierung und ein „allergischer Reaktionsphänotyp“ diskutiert, der infolge transplazentarer Exposition gegenüber Feinstaub auftritt (59). Auch wurde ein erhöhtes Risiko für eine Insulinresistenz im Alter von 10 Jahren nach pränataler Exposition gegenüber Luftverschmutzung aus verkehrsbelasteten Straßen beschrieben (60).

Andere Daten legen nahe, dass negative Auswirkungen von inhalierten Nanopartikeln (NP) auf die embryonale bzw. fetale Entwicklung möglicherweise auch indirekt über Entzündungsreaktionen der Mutter auftreten könnten (58). So lagern sich nach Inhalation NP in den Alveolen der mütterlichen Lunge ab, wo sie oxidativen Stress auslösen und die Produktion von ROS induzieren. Infolgedessen werden proinflammatorische Zytokine und Akute-Phase-Proteine freigesetzt, die in den mütterlichen Blutkreislauf sowie über diesen systemischen Weg in Gewebe, Organe und auch in die Plazenta gelangen können. Dort können die proinflammatorischen Mediatoren die Gefäßbildung der Plazenta beeinträchtigen. Passieren NP die Plazenta, können sie durch Bildung von ROS und Zytokinen wie IL-1 β und IL-6 direkt im fetalen Gewebe wirken (58, 61).

Besonders besorgniserregend waren spezifische Gehirnveränderungen im Mausmodell, wie etwa eine beeinträchtigte Differenzierung der Neuronen in der Großhirnrinde sowie verstärkte depressionsähnliche Verhaltensweisen bei erwachsenen männlichen Nachkommen (58). Auch eine statistisch signifikante Erhöhung des systolischen und mittleren arteriellen Drucks konnte bei männlichen Nachkommen beobachtet werden, nachdem sie *in utero* einer UFP-Exposition von etwa 12 μ g UFP pro Tier bzw. 400 μ g/kg ausgesetzt worden waren (61). Ebenso konnte eine

signifikante Abnahme des Plazenta- und des Fetalgewichts festgestellt werden (61). Geringes Geburtsgewicht wird als eine der wichtigsten Auswirkungen angesehen, die bei einer UFP-Exposition im Mutterleib auftreten und als eine ungünstige intrauterine Umgebung zu interpretieren sind (62, 63). Diese Befunde deuten darauf hin, dass die pränatale Exposition gegenüber ultrafeinen Partikeln in hochbelasteter städtischer Luft die neuronale Differenzierung auf geschlechtsspezifische Weise sowie die Anfälligkeit für erhöhten Blutdruck im Erwachsenenalter beeinflussen könnte (58, 61).

Für den Menschen ergab eine populationsbasierte Längsschnittstudie in China, dass sowohl eine langfristige kumulative als auch eine kurzfristige Exposition gegenüber Luftschadstoffen mit einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit in verbalen und mathematischen Tests assoziiert waren. An der Untersuchung nahmen Personen ab 10 Jahren teil, wobei lokale Luftqualitätsdaten präzise mit den Zeitpunkten und Daten der Befragungen abgeglichen wurden. Mit zunehmendem Alter wurde der negative Effekt stärker, insbesondere bei Männern. Der Unterschied war besonders markant bei Personen mit niedrigem Bildungsniveau. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die indirekten Auswirkungen von Luftverschmutzung auf die soziale Wohlfahrt möglicherweise größer sind als bisher angenommen (64).

Sobald inhalede UFP durch systemische Translokation andere Organe erreichen, verhindern mehrere biologische Barrieren eine unkontrollierte Verbreitung im Körper. Hierbei fungiert das Endothel als physiologische Barriere und hindert den Transfer von Nanopartikeln (NP) zwischen Blut und interstitiellem Raum. Eine ähnliche Schutzfunktion übernimmt die Blut-Hirn-Schranke (BHS), welche die Integrität des zentralen Nervensystems (ZNS) bewahrt, indem sie den kontrollierten Austausch zwischen Blut und ZNS sicherstellt. Gleichwohl kann die chemische Zusammensetzung der NP ihre Passage durch die BHS ermöglichen (65). Borisova et al. berichteten, dass Mikro- und Nanopartikel aus der Umwelt oder technischen Anwendungen nach Inhalation das ZNS erreichten, indem sie die BHS umgingen, in der Folge die synaptische Neurotransmission zwischen Neuronen beeinträchtigten und somit die Entwicklung von Neuropathologien hervorrufen konnten (66).

Die in den vorherigen Abschnitten dargestellten adversen Wirkungen der Luftverschmutzung auf den Menschen sind zusammengefasst in Abbildung 7, die eine Übersicht darüber bietet, welche Organe durch Luftverschmutzung beeinträchtigt werden und welche Erkrankungen entstehen können.

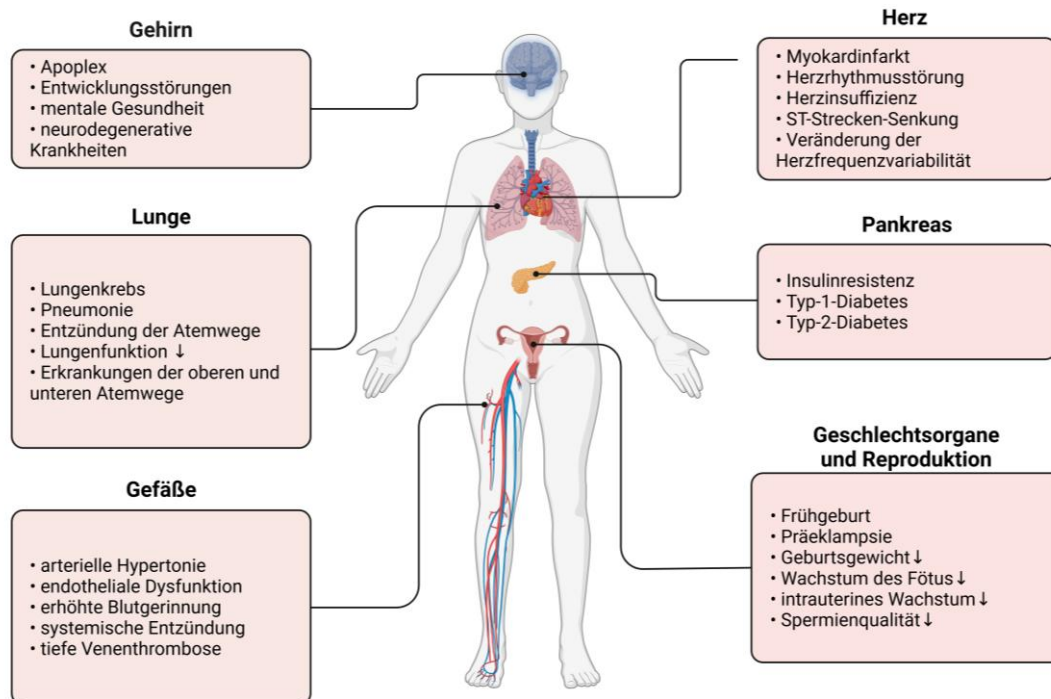


Abbildung 7: Krankheiten des menschlichen Körpers, die durch die Luftverschmutzung beeinträchtigt werden.

Die gesundheitsschädlichen Auswirkungen der Luftverschmutzung betreffen insbesondere Organe wie Lunge, Herz, Gehirn, Gefäße und Geschlechtsorgane. Luftverschmutzung beeinflusst sowohl die Mortalität (Sterblichkeit) als auch die Morbidität (Krankheitslast) von respiratorischen und kardiovaskulären Erkrankungen. Ein nach unten gerichteter Pfeil symbolisiert eine Verschlechterung oder eine reduzierte Funktion. Die Darstellung orientiert sich an (67) und wurde mit bioRender.com erstellt.

1.3 Überwachung und Regulierung ultrafeiner Partikel

Wie oben bereits aufgeführt haben zahlreiche epidemiologische und toxikologische Studien die gesundheitlichen Auswirkungen ultrafeiner Partikel untersucht. Diese betreffen nicht nur die Lunge (68, 69), sondern auch systemische Erkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen (70), Störungen des zentralen Nervensystems (71), des Immunsystems (72), sowie weiterer Organsysteme (73-75). Darüber hinaus wurden Stoffwechselstörungen (76), Schwangerschaftskomplikationen (77, 78) und Entwicklungsstörungen bei Föten und Kindern beschrieben (79-82). Die Auswirkungen der Luftverschmutzung lassen sich sowohl als ein erhöhtes Krankheitsrisiko für den Einzelnen als auch als zusätzliches Risiko für die öffentliche Gesundheit einer Bevölkerung beschreiben (83), jedoch besteht eine große Heterogenität.

In den Industrieländern sind die Konzentrationen von Schadstoffen wie CO, NO₂, SO₂, PM und O₃ in den letzten Jahrzehnten überwiegend und teils sehr stark zurückgegangen. Im Gegensatz dazu sind die Schadstoffwerte in einigen Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen

(low- and middle-income countries, LMIC), darunter Indien, Bangladesch, Pakistan, sowie zentral-afrikanische Länder wie Mali, Niger oder Sudan, hoch und sogar dramatisch gestiegen (67, 84). Während in Industrieländern die Frage im Vordergrund steht, ob gesundheitliche Auswirkungen bereits bei niedrigen Luftverschmutzungswerten auftreten und es weiterer Regulierungen in Bezug auf Luftqualitätsrichtlinien bedarf sowie die Anstrengungen zur Verringerung der Schadstoffbelastung fortgesetzt werden müssen, fehlt in LMIC häufig eine systematische wissenschaftliche Dokumentation über die Zusammenhänge zwischen der massiven Luftverschmutzung und den gesundheitlichen Folgen (67); solche Kenntnisse wären hilfreich, um sich auf die wichtigsten Handlungsoptionen angesichts begrenzter Ressourcen zu fokussieren.

Insgesamt wird die Bewertung der Gesundheitsrisiken durch UFP durch das Fehlen einer flächendeckenden und systematischen Messung ihrer Konzentration erschwert. Ungeachtet der erwähnten Studien war der Mangel an belastbaren, konsistenten, verallgemeinerbaren Daten ein zentraler Grund dafür, dass die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im September 2021 veröffentlichten Luftqualitätsrichtlinien (Air Quality Guidelines, AQG) (85) keine spezifischen Grenzwerte für ultrafeine Partikel enthalten (25). Aktuell konzentriert sich die Überwachung und Regulierung von Luftschadstoffen überwiegend auf Feinstaub (PM_{10} und $PM_{2.5}$), für die umfangreiche, konsistente Daten vorliegen und die relativ leicht mit standardisierten Methoden messbar sind. Dabei besteht die Hoffnung, dass Maßnahmen zur Reduktion dieser gröberen Partikel zugleich eine Verringerung der UFP-Konzentration bewirken und somit indirekt deren gesundheitliche Risiken mit abgedeckt werden (85).

Die WHO hat ihre Luftqualitätsziele im Jahr 2021 umfassend überarbeitet, was eine bedeutende Weiterentwicklung der Vorgaben von 2005 darstellt (86), siehe Abbildung 8. Diese neuen Richtlinien berücksichtigen die weitreichenden gesundheitlichen Auswirkungen der Luftverschmutzung weltweit und betonen die Dringlichkeit staatlicher Maßnahmen zur Reduktion von Schadstoffen sowie zur Bekämpfung des Klimawandels (87). So wurden die empfohlenen Grenzwerte für mehrere Luftschadstoffe, wie PM_{10} und $PM_{2.5}$, verschärft oder einzelne Grenzwerte für beispielsweise O_3 und NO_2 neu aufgenommen (Abbildung 8). Angesichts wachsender gesundheitlicher Bedenken im Zusammenhang mit UFP sind verstärkte Forschungsbemühungen erforderlich, um präzise Expositionsmessungen, hochsensible medizinische Verfahren und evidenzbasierte Maßnahmen zur Begrenzung der Gesundheitsrisiken zu entwickeln. Die vorliegende Studie könnte hier einen eigenen Beitrag leisten.

Um die Bewertung und Überwachung von UFP zu verbessern, hat die WHO vier sogenannte „Erklärungen zur guten Praxis“ formuliert, die als Leitlinien für künftige Maßnahmen dienen sollen (85). Erstens wird empfohlen, UFP in der Luft als Partikelanzahlkonzentration für einen Größenbereich mit einer Untergrenze von ≤ 10 nm zu quantifizieren. Zweitens sollte die Überwachung von UFP in die bestehende Immissionsüberwachung integriert werden, etwa durch Echtzeitmessungen an ausgewählten Luftmessstationen. Ein dritter Schwerpunkt liegt auf der Differenzierung zwischen niedrigen (< 1.000 Partikel/cm³ im 24-Stunden-Mittel) und hohen PNC-Werten (> 10.000 Partikel/cm³ im 24-Stunden-Mittel oder > 20.000 Partikel/cm³ im 1-Stunden-Mittel), um besser die Prioritäten bei der Überwachung von UFP-Emissionsquellen setzen zu können. Schließlich wird hervorgehoben, dass neue wissenschaftliche und technologische Entwicklungen genutzt werden sollten, um die Bewertung der UFP-Belastung weiterzuentwickeln und ihre Anwendung in epidemiologischen Studien zu verbessern.

In den letzten Jahrzehnten hat dementsprechend das wissenschaftliche Interesse an UFP erheblich zugenommen, und eine steigende Anzahl an Studien widmet sich deren potenziellen Risiken für die menschliche Gesundheit. Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen zeigen jedoch, dass Expositionsdaten weiterhin begrenzt und schwer vergleichbar sind. Vor allem weisen die Studien eine erhebliche methodische Heterogenität auf, was zu uneinheitlichen Ergebnissen führt. Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen UFP und vorwiegend respiratorischen Endpunkten bleiben insgesamt eher schwach (25, 88, 89).

Daraus ergibt sich von epidemiologischer Seite ein Bedarf an multizentrischen, standardisierten und vergleichbaren Forschungsansätzen. Dies gilt insbesondere für nicht regulierte Luftschadstoffe, wie auch die WHO 2021 hervorgehoben hat (85). Von experimenteller Seite aus wäre es wünschenswert, unter möglichst präzise erfassten Expositionsbedingungen möglichst sensitive und zugleich praktikable Messgrößen zu identifizieren, die erstens genauere Hinweise auf Pathomechanismen liefern und zweitens in größeren Studien eingesetzt werden könnten.

Die vorliegende Arbeit greift diese Bedürfnisse in gewissem Sinne auf, indem die eingesetzten Verfahren, die sich dann als besonders aussagekräftig erwiesen, wie die kombinierte Diffusionskapazitätsmessung und die Messung des exhalieren Stickstoffmonoxids, im Prinzip auch in größeren epidemiologischen Studien eingesetzt werden könnten. Diese Verfahren waren nämlich in der Planung der Studie nicht allein in Hinsicht auf ihre pathophysiologische Sinnhaftigkeit und Aussagekraft, sondern auch mit Blick auf ihre potenzielle Anwendbarkeit in größeren Studien ausgewählt worden.

Luftschadstoff	Mittelungszeit	AQG	IT-4	IT-3	IT-2	IT-1	Änderung im Vergleich zu AQG 2005
PM _{2.5} (µg/m³)	jährlich 24-Stunden**	5 15	10 25	15 37,5	25 50	35 75	verschärft verschärft
PM ₁₀ (µg/m³)	jährlich 24-Stunden**	15 45	20 50	30 75	50 100	70 100	verschärft verschärft
Ozon (µg/m³)	Hauptsaison 8-Stunden*	60 100			70 120	100 160	neu eingeführt unverändert
NO ₂ (µg/m³)	jährlich 24-Stunden**	10 25		20	30 50	40 120	verschärft neu eingeführt
SO ₂ (µg/m³)	24-Stunden**	40			50	125	gelockert
CO (mg/m³)	24-Stunden**	4				7	neu eingeführt

Abbildung 8: Die Luftqualitätsrichtwerte und Zwischenziele der WHO für verschiedene Luftschadstoffe.

Die WHO hat 2021 die Luftqualitätsrichtlinien (AQG) aus dem Jahr 2005 aktualisiert und evidenzbasierte Empfehlungen sowie Richtlinien zum Schutz der öffentlichen Gesundheit und zur Verbesserung der Luftqualität veröffentlicht. Neben den aktualisierten AQG formulierte die WHO auch Zwischenziele (IT), um eine schrittweise und realistische Reduktion der Krankheitsbelastung durch Luftverschmutzung zu fördern und gleichzeitig die globale Gesundheit zu schützen. AQG = air quality guideline (Luftqualitätsrichtlinien), IT = interim targets (Zwischenziele), * Mittelwert der täglichen maximalen 8-Stunden-Mittelwerte der Ozonkonzentration über sechs aufeinanderfolgende Monate mit dem höchsten gleitenden 6-Monats-Mittel der Ozonkonzentration. ** Eine Überschreitung ist an höchstens vier Tagen pro Jahr zulässig. Die Daten wurden (90) entnommen, und die Abbildung wurde mit bioRender.com erstellt.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Die spezifischen Effekte ultrafeiner Partikel wurden bereits in zahlreichen experimentellen Expositionsstudien untersucht, insbesondere unter Verwendung von Dieselabgasen (30, 91). Diese Studien stehen häufig in der Kritik, da sie zum einen oft unrealistisch hohe Expositionslevel verwendeten und zum anderen das komplexe Gemisch von Luftschadstoffen aus der Umwelt nicht abbildeten, was mögliche Wechselwirkungen außer Acht lässt. Diese Einwände haben dazu geführt, Expositionen unter realen Umweltbedingungen zu untersuchen und Studiendesigns mit gezielter Nutzung verschiedener Umweltbedingungen zu entwickeln, um einen quasi-experimentellen Charakter zu erreichen.

Ein bekanntes Beispiel ist eine Studie aus London, bei der physiologische Reaktionen während simulierter Spaziergänge im Hyde Park und entlang der stark befahrenen Oxford Street verglichen wurden (81). Die beiden Standorte wiesen deutliche Unterschiede in der Luftschadstoffbelastung auf und stellten extreme Expositionsszenarien dar, wodurch gesundheitliche Effekte beobachtbar wurden. Allerdings verhinderte die große Diskrepanz in der Schadstoffbelastung insgesamt spezifische Rückschlüsse auf ultrafeine Partikel. Die Studie umfasste gezielt ältere Teilnehmer, darunter gesunde Probanden sowie Patienten mit vorbestehender chronisch

obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder Herzerkrankungen, um die Sensitivität gegenüber möglichen Effekten zu erhöhen. Diese Zielgruppe erschien aufgrund einer vermuteten erhöhten Anfälligkeit für respiratorische und systemische Reaktionen besonders geeignet.

Der Einschluss vorerkrankter Personen birgt jedoch erfahrungsgemäß auch Nachteile, insbesondere dann, wenn umfangreiche medizinische Untersuchungen erforderlich sind und mehrere Standorte sowie wiederholte Expositionen miteinander verglichen werden sollen. In solchen Fällen wird es zunehmend schwieriger, die Stabilität des klinischen Zustands und damit die Vergleichbarkeit der Expositionen sicherzustellen. Diese Herausforderungen sprechen für die Untersuchung junger, gesunder Probanden. Um spezifische Wirkungen ultrafeiner Partikel zu identifizieren, sind ferner Studiendesigns erforderlich, die deren Effekte von denen anderer Schadstoffe zu trennen erlauben. Da reale Expositionen ein breites Spektrum an Schadstoffkomponenten umfassen, ist der Vergleich von mehr als zwei Standorten unabdingbar, was allerdings den experimentellen Aufwand erhöht. Zudem sollten besonders sensitive Messmethoden eingesetzt werden. Hierbei ist allerdings abzuwägen, inwiefern diese einen höheren, womöglich inakzeptablen Zeitaufwand und eine stärkere aktive Mitarbeit der Probanden erfordern.

Ziel des vorliegenden Projekts war es, akute gesundheitliche Effekte ultrafeiner Partikel der Umgebungsluft unter realistischen, zugleich jedoch kontrollierten und möglichst reproduzierbaren Bedingungen, die für eine Großstadt typisch sind, zu erfassen. Hierzu wurden im Stadtgebiet von München vier unterschiedliche Expositionsszenarien definiert, die sich hinsichtlich der Konzentration ultrafeiner und feiner Partikel sowie gasförmiger Schadstoffe wie Stickstoffdioxid (NO₂) und Ozon (O₃) unterscheiden.

Alle Probanden sollten in zufälliger Reihenfolge den vier Szenarien ausgesetzt werden, wodurch ein randomisiertes Cross-over-Design entstand. Zwecks Erhöhung der Ventilationsrate, und somit der Deposition von Schadstoffen, beinhalteten die Expositionen eine intermittierende körperliche Aktivität; diese war jedoch nur leichtgradig, um realistische Bedingungen zu gewährleisten. Die medizinischen Untersuchungen erfolgten jeweils vor und nach den Expositionen, um Symptome sowie potenzielle Veränderungen von Messgrößen der Lungenfunktion oder kardiovaskulären Funktion zu erfassen.

Die Analyse der erhobenen Daten sollte zum einen auf dem Vergleich der Änderungen basieren, die in den vier Szenarien gemessen wurden, zum anderen jedoch auf Regressionsanalysen dieser Änderungen, in denen sie zu den individuell gemessenen Schadstoffkonzentrationen während

der vier Expositionen in Beziehung gesetzt wurden. Es war nämlich anzunehmen, dass die Szenarien schon witterungsbedingt eine hohe Variabilität und Überlappung aufweisen würden. Dies erforderte ein zusätzliches, aufwendiges Monitoring wesentlicher Luftschadstoffe einschließlich der UFP während der Expositionen.

In einer Voruntersuchung sollten geeignete freiwillige, gesunde, erwachsene, nicht-allergische Probanden identifiziert werden, die an dieser semi-experimentellen, unter realistischen, definierten Expositionsbedingungen durchgeführten Studie teilnehmen konnten. Da jüngere Personen vermutlich über ein höheres Abwehrpotenzial als ältere oder vorerkrankte Personen verfügen, einschließlich aktiverer und leistungsfähigerer antioxidativer Mechanismen, stellen sie das minimale Reaktionsniveau dar. Daher könnte dieser Ansatz eine Abschätzung des minimalen Gesundheitsrisikos durch ultrafeine Partikel ermöglichen. Sollten akute, messbare Reaktionen auftreten, wäre zu prüfen, ob diese klinisch relevant sind und vor allem welche Mechanismen ihnen vermutlich zugrunde liegen. Von Interesse wäre weiter, ob sie im Prinzip bei gesunden Personen die Entstehung einer Erkrankung begünstigen oder bei Vorerkrankten eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes bewirken könnten.

2 Methoden

2.1 Studienteilnehmer

Für die Studie wurden junge, gesunde, freiwillige Teilnehmer durch Aushänge in öffentlichen Bereichen des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) oder durch direkten Kontakt akquiriert. Als Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie galt, dass die Teilnehmer Nichtraucher und anamnestisch gesund waren, keine klinisch oder für die Durchführung der Studie relevanten Vorerkrankungen, sowie keine bekannten Allergien aufwiesen. Anamnestisch durfte ebenfalls keine nennenswerte Exposition gegenüber luftgetragenen Schadstoffen aufgrund beruflicher oder privater Tätigkeit vorliegen. Um die Praktikabilität der Studie angesichts der zeitaufwendigen Visiten zu gewährleisten, wurden nur Studienteilnehmer in Betracht gezogen, die maximal 10 km von dem arbeitsmedizinischen Laboratorium des LMU-Klinikums am Campus Großhadern in München entfernt wohnten.

2.2 Design der Studie

Die Studie erfolgte in Form eines randomisierten Cross-over-Designs und umfasste für jeden Probanden vier Expositionstage, mit umfangreichen medizinischen Untersuchungen vor und nach jeder der Expositionen. Vor dem ersten Expositionstag wurden die Teilnehmer im Rahmen einer Voruntersuchung mit Hilfe der gleichen medizinischen Messungen untersucht, die auch an den einzelnen Expositionstagen vor und nach den Expositionen erfolgten.

Die Expositionen gegenüber den definierten Szenarien an den vier ausgewählten Expositionsorten fanden in individuell randomisierter Reihenfolge statt. Um die Wahrscheinlichkeit von Übertragungseffekten zwischen den Expositionen gering zu halten, lagen mindestens vier Tage Pause zwischen den Expositionstagen. Ferner erfolgten die Expositionen zu den gleichen Uhrzeiten zwischen 11:00 und 12:15 Uhr, um mögliche expositionsunabhängige zirkadiane Änderungen der physiologischen Parameter gleich zu halten. Ebenso folgten sie dem exakt gleichen Ablaufschema, um möglichen Effekten einer Messung auf eine folgende Messung Rechnung zu tragen. Zugleich wurde bereits im Vorfeld die Reihenfolge der Messungen so gewählt, dass nach allen Erfahrungen aus anderen Studien mit minimalen Interferenzen zwischen den Messungen zu rechnen war. Die Expositionstermine wurden so gewählt, dass die durchschnittliche Temperatur über 10 °C lag, mit Unterbrechungen während der Wintermonate. Zu keinem Zeitpunkt wurde die Umgebungstemperatur als zu hoch eingestuft. Der hohe Aufwand brachte es mit sich, dass nur ein Proband pro Tag untersucht werden konnte.

Die Studie wurde vom Forschungsethikrat der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München für unbedenklich befunden (Forschungsethiknummer 22-0327). Alle Studienteilnehmer unterzeichneten nach umfangreicher, detaillierter Aufklärung eine schriftliche Einwilligungserklärung.

2.3 Auswahl der Expositionsorte

Ziel war es, mit Hilfe mobiler Messgeräte die in Hinsicht auf die Konzentrationen der Luftschadstoffe vielfältigsten und zugleich am besten reproduzierbaren Expositionsorte für vier verschiedene Expositionsszenarien im Großraum München zu identifizieren. Die angestrebten Szenarien trugen die Namen „Kontrollexposition“, „städtischer Hintergrund“, „Bundesstraße“ und „Biomasseverbrennung“ und sind im Folgenden beschrieben.

Die „Kontrollexposition“ sollte eine möglichst geringe Belastung im Stadtgebiet repräsentieren; zu diesem Zweck wurden verschiedene Parkanlagen und Waldabschnitte geprüft, die niedrige Konzentrationen von UFP und anderen Schadstoffen aufwiesen. Als potenzieller städtischer Hintergrund wurden Gebiete untersucht, die möglichst weit von Hauptverkehrsachsen entfernt lagen und geringe Konzentrationen von UFP aufwiesen, aber durchaus höhere Konzentrationen anderer Luftschadstoffe zeigen konnten; derartige Orte sind typisch für die ausgedehnten Wohngebiete des Stadtgebietes von München. Die potenziellen, sowohl verkehrstechnisch gut erreichbaren als auch stark schadstoffbelasteten Standorte der Bundesstraße befanden sich in unmittelbarer Nähe einer Hauptverkehrsachse des Münchner Stadtgebiets. Sie wiesen hohe Konzentrationen sowohl verkehrsbedingter UFP als auch anderer Luftschadstoffe auf und sollten eine typische hohe Belastung im Stadtgebiet repräsentieren. Die Biomasseverbrennung wurde in einem Vorstadtgarten durch den Betrieb eines Feuers, durch Verbrennung von Buchenholz, in einer Schale realisiert, um typische Belastungen bei privaten Aktivitäten zu erreichen, mit hohen Konzentrationen von UFP aus der Verbrennung von Biomasse sowie von anderen Luftschadstoffen. Da die Expositionsorte an mehr oder weniger öffentlichen Plätzen lagen, war es entscheidend, unnötige Aufmerksamkeit durch Passanten und damit potenzielle Störungen zu vermeiden.

Die Angemessenheit der Auswahl wurde durch zusätzliche Messungen mit einem SMPS + C-System, bestehend aus einem Kondensationspartikelzähler (CPC, Grimm Technologies, Deutschland) und einem differentiellen Mobilitäts-Analysator (Differential Mobility Analyzer, DMA, Grimm Technologies, Deutschland) in Kooperation mit dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) überprüft.

Bei den Expositionsterminen mit den Studienteilnehmern wurde das gleiche Messsystem verwendet wie bei der Auswahl der Studienorte, um jede der individuellen Expositionen qualitativ und quantitativ zu charakterisieren, dabei die Unterschiede zwischen den vier Szenarien und den Probanden sowie die Variationsbreite der Expositionen innerhalb der Szenarien zu bestimmen sowie eine Datengrundlage für weiterführende Analysen zu schaffen.

2.4 Monitoring der Luftschadstoffe

Die Messung der Luftschadstoffkonzentrationen diente, wie erwähnt, einerseits der Charakterisierung möglicher Expositionsorte am Anfang der Studie, andererseits der Quantifizierung der Luftschadstoffe während der Exposition an den finalen Studienorten. Dazu wurden durchweg mobile, tragbare Geräte verwendet, die mit Akkubetrieb funktionsfähig waren. Daher konnten alle genannten Messverfahren ohne externe Stromzufuhr über mehrere Stunden kontinuierlich eingesetzt werden.

Alle Messinstrumente wurden in einem gut transportierbaren Handwagen befördert und während des Expositionszeitraumes auf einer Holzplatte platziert. Ein Regenschirm schützte die Messgeräte vor Witterungseinflüssen einschließlich übermäßiger Sonnenstrahlung. Das eingesetzte mobile Messsystem ist in Abbildung 9 dargestellt.

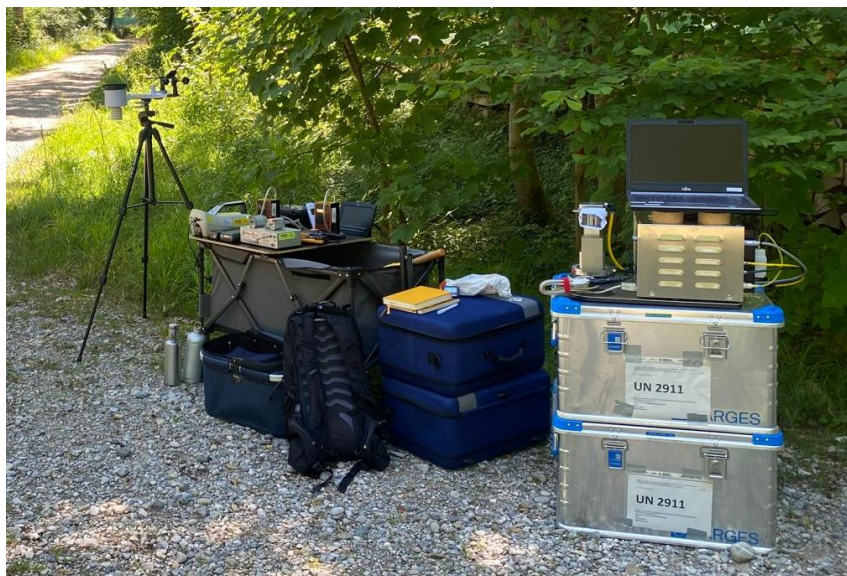


Abbildung 9: Eingesetztes mobiles Messsystem zur umfassenden und zeitlich hoch aufgelösten Quantifizierung der Luftschadstoffkonzentration.

Links im Bild ist die Wetterstation aufgestellt, daneben der Handwagen mit allen eingesetzten Messgeräten während der Exposition, abgelegt auf einer Holzplatte. Die zwei blauen Koffer neben sowie die dunkelblaue Einkaufstasche vor dem Handwagen dienen dem sicheren Transport der Messgeräte. Der Rucksack, gefüllt mit Gewichten (10 % des Körpergewichtes der jeweiligen Studienteilnehmer), wurde während der intermittierenden Belastung von den Probanden getragen. Rechts im Bild ist die Messeinrichtung des LGL, das SMPS + C-System, zusätzlich abgebildet.

2.4.1 Ultrafeine Partikel

Die Anzahlkonzentration ultrafeiner Partikel wurde mit dem Condensation Particle Counter CPC 3007 (TSI Incorporated, USA) gemessen. Der Partikelgrößenbereich des Gerätes reicht von 0,01 μm bis maximal 1 μm . Das CPC 3007 funktioniert mit laminarer Strömung. Die Luftprobe wird kontinuierlich durch einen beheizten Sättiger gezogen, in welchem Alkohol verdampft wird und in den Probenstrom diffundiert. Luftprobe und Alkoholdampf gelangen zusammen in einen gekühlten Kondensator; dort übersättigt der Alkoholdampf und wird kondensationsbereit. Die im Probenstrom vorhandenen feinen und ultrafeinen Partikel dienen als Kondensationskeime für den Alkoholdampf. Sobald die Kondensation beginnt, wachsen die Partikel schnell zu größeren Alkoholtröpfchen heran und passieren einen optischen Detektor, mit dem sie gezählt werden können. Die Messung läuft so ab, dass vor Messbeginn das „Alkohol Cartridge“ aus dem mit Isopropanol gefüllten Behälter herausgenommen und in das CPC eingeführt wird. Nach Beendigung der Messung wird das „Alkohol Cartridge“ aus dem CPC entfernt und in das Isopropanol zurückgelegt. Alle in 1-Sekunden-Intervallen erfassten Daten konnten zu einem späteren Zeitpunkt über die Software des Herstellers ausgelesen und statistisch ausgewertet werden.

2.4.2 Particulate Matter

Um die Konzentrationen größerer Partikel wie $\text{PM}_{2.5}$ und PM_{10} , die in einem Größenbereich von 0,3 bis 20 μm liegen, zu messen, wurde das Portable Aerosol Spectrometer (PAS) 1.108 (Grimm Technologies, Deutschland) verwendet. Zum Zweck der Qualitätssicherung für die Werte von $\text{PM}_{2.5}$ und PM_{10} erfolgten temporär mit einem weiteren Messgerät, dem Dustdecoder 11-D (Grimm Technologies, Deutschland), zusätzliche Messungen an den Expositionsorten, die aber nicht in die Analysen eingingen. Das Messprinzip der genannten beiden Geräte ist die Streulichtdetektion von Einzelpartikeln mit einem Halbleiterlaser als Lichtquelle. Vor Beginn der Messung wurde ein Probenahmekopf in das Gerät eingeführt. Über diesen Probeneinlass trat Luft in das Gerät ein und wurde auf einem geraden, kurzen Weg in die optische Kammer geleitet. Sobald das Gerät eingeschaltet wurde, liefen automatisch ein Systemtest und eine Kalibrierung ab. Alle Messwerte konnten nach Abschluss der Messung über die Software des Herstellers ausgelesen werden. Die Zeitauflösung der Messungen betrug in diesem Fall 6 Sekunden.

Das zur Messung von Stickstoffdioxid und Ozon eingesetzte Messgerät AIR Quality Inspection boX (AIRQUIX, siehe 2.4.6) lieferte zusätzlich Messwerte für $\text{PM}_{2.5}$ und PM_{10} . Für die Analyse wurden die geometrischen Mittelwerte der beiden jeweiligen Messungen von $\text{PM}_{2.5}$ und PM_{10} ,

aus den beiden Geräten PAS 1.108 und AIRQUIX berechnet, um möglichst stabile und verlässliche Messwerte zu erhalten.

2.4.3 Lung-Deposited Surface Area

Neben der Messung der Partikelanzahl und -masse ist die Partikeloberfläche von Bedeutung, da angenommen wird, dass verschiedene zellphysiologische und biochemische Effekte in der Lunge über die Oberfläche der Partikel, die mit ihr in Kontakt treten, vermittelt werden. Zur Erfassung dieser potenziell relevanten Oberfläche wurde die Messgröße der Oberflächenkonzentration (lung-deposited surface area, LDSA) der Partikel im Größenbereich 0,01 - 10 μm verwendet. Der Wertebereich (Partikeloberfläche pro Luftvolumen) lag zwischen etwa 1 und 20.000 $\mu\text{m}^2/\text{cm}^3$. Die Bestimmung erfolgte mithilfe eines portablen multimetrischen Nanopartikeldetektors (Partector, Naneos, Schweiz). Die Messung begann mit dem Einschalten des Geräts und erfolgte mit einer zeitlichen Auflösung von 4 Sekunden. Die erfassten Messwerte konnten anschließend über Micro-SD-Speicherkarten ausgelesen werden.

2.4.4 Black Carbon und Ultraviolett Particulate Matter

In Kooperation mit der Abteilung „Comprehensive Molecular Analytics“ am Helmholtz Zentrum München wurde die Messung von Black Carbon (BC) und Ultraviolett-absorbierende Partikel (UVP) mittels eines UV-IR-Schwarzkohlemonitors (microAeth® MA200, Aethlabs, USA) etabliert. Das MA200 erfasste die Absorption bei fünf Wellenlängen in Echtzeit, indem die Abnahmerate des durch den Probenfilter transmittierten Lichts gemessen wurde, die auf die kontinuierliche Ablagerung von Partikeln auf dem Filter zurückzuführen war. Das MA200 saugte die Luftprobe mit einer Durchflussrate von 150 ml/min an.

Die Messwerte bei 880 nm werden konventionell als Konzentration von Black Carbon angesehen, und die Werte bei 375 nm werden im Sinne von Ultraviolettpartikeln interpretiert, die üblicherweise auf Verbrennung von Holzrauch, Tabak oder Biomasse zurückgehen. Die Messungen bei den weiteren Wellenlängen 625 nm, 528 nm und 470 nm lieferten zusätzliche Informationen über die Aerosole. Sie können z.B. zur Berechnung des Angström-Exponenten für die Quellenzuordnung herangezogen werden, wurden jedoch im Rahmen dieser Studie nicht weiter ausgewertet, um die Zahl der Expositionsvariablen in Anbetracht der begrenzten Zahl der Messungen an Probanden übersichtlich zu halten. Die Messwerte von BC und UVP konnten über eine herstellereigene Software heruntergeladen werden.

2.4.5 Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

Zudem wurden für die Bestimmung der Konzentration von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) in quasi-ultrafeinen Partikeln (< 250 nm) Proben mit Kaskaden-impaktoren genommen und mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) analysiert. Dies wurde ebenfalls in Kooperation mit der Abteilung „Comprehensive Molecular Analytics“ am Helmholtz Zentrum München realisiert. Für die Probenahmen wurden zwei Sioutas-Impaktoren (Sioutas five-stage Cascade Impactor, SKC, USA) verwendet. Sie erfolgten jeweils über die 75-minütige Expositionszeit mit je einer Probenpumpe pro Impaktor bei konstantem Durchfluss von 9 l/min (SG10-2A, GSA-Messgerätebau, Deutschland). Die Impaktoren bestanden aus vier Vorabscheidestufen für gröbere Partikel: Stufe A: 2,5 µm, Stufe B: 1,0 µm, Stufe C: 0,5 µm, Stufe D: 0,25 µm (Filter für die Vorabscheidestufen: 25 mm, 10 µm Porengröße PTFE Membran, Mitex™, Merck, Deutschland) und einem Probenahmefilter für die letzte Stufe (After-Filter: 37 mm, 2,2 µm Porengröße, Whatmann QM-A Quarzfaserfilter, Sigma-Aldrich, Deutschland). Partikel unter 0,25 µm wurden auf dem After-Filter gesammelt. Zur Qualitätssicherung erfolgten die Probenahmen jeweils parallel mit zwei baugleichen Impaktoren.

Am Ende der Probennahme wurden die Impaktoren von den Pumpen getrennt, verschlossen und in einer Kühltasche mit Kühllakus transportiert. Am Ende des jeweiligen Studientages wurden die Probenahmefilter sowie der PTFE-Filter der letzten Stufe gewechselt. Die Filterproben wurden bei -20 °C bis zur Analyse gelagert. In regelmäßigen Abständen von 5-7 Studienterminen wurden alle Filter erneuert und die Probenpumpen neu kalibriert. Zur Qualitätssicherung wurden Feldblindproben genommen und analog zu den UFP-Proben bis zur Analyse gelagert. Die Proben wurden mittels GC-MS auf PAK analysiert. Die Messungen erfolgten mittels direkter Thermodesorption-GC-MS (92) auf einem Quadrupol-Massenspektrometer (QP2010 Ultra, Shimadzu, Japan). Aufgrund der geringen Probenmengen wurden die Messungen abweichend von der o.g. Methode in single-ion-monitoring gemessen. Die Quantifizierung erfolgte unter Verwendung isotoopenmarkierter Standards für jeden Analyten. Quantifiziert wurden Fluoranthen, Pyren, Benzo[a]anthracen, Chrysen + Triphenylen, Summe Benzo[b+j+k]fluoranthen, Benzo[e]pyren, Benzo[a]pyren, Perylen, Indeno[1,2,3-cd]pyren, Dibenzo[a,h]anthracen, Benzo[g,h,i]perylen und Coronen.

2.4.6 Stickstoffdioxid und Ozon

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Wenig am Meteorologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde die Bestimmung der gasförmigen Luftschadstoffe Stickstoffdioxid (NO_2) und Ozon (O_3) mittels des von der Arbeitsgruppe entwickelten Messgerätes „AIR Quality Inspection boX“ etabliert. Dies ist ein leichtes, tragbares Gerät zur Überwachung der Luftqualität, das für mobile Messungen von Dr. Sheng Ye entwickelt wurde. Sensoren auf der Oberfläche des Gerätes erfassten neben den gasförmigen Luftschadstoffen NO_2 , O_3 und CO_2 auch PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$ und PM_{10} , ferner Temperatur, relative Luftfeuchte und Luftdruck, sowie zusätzlich die Koordinaten mittels Global Positioning System (GPS).

2.4.7 Wetterbedingungen

Die Wetterdaten wurden in umfassender und präziser Weise durch eine mobile Wetterstation (WeatherScreen PRO, DNT, Deutschland) sowie mittels des Messgerätes Testo 440 (Testo, Deutschland) mit entsprechenden Messfühlern aufgezeichnet. Dies umfasste Windgeschwindigkeit, relative Luftfeuchte, Luftdruck, Außentemperatur und Niederschlag. Aus relativer Luftfeuchte (in %) und Temperatur wurde im Nachgang die absolute Luftfeuchte (in g/m^3) berechnet. Dem lag die Vermutung zugrunde, dass möglicherweise die absolute Feuchte für irritative Effekte auf die Schleimhaut der Bronchien, im Sinne der Austrocknung bzw. des Befeuchtungsbedarfs, verantwortlich sein könnte und daher in den Analysen berücksichtigt werden müsse.

2.5 Medizinische Untersuchungen

2.5.1 Teilnehmerinformation und Einwilligungserklärung

In der Voruntersuchung wurden die Studienteilnehmer über Ziele, Ablauf, Untersuchungsmethoden und Teilnahmebedingungen der Studie aufgeklärt. Zudem wurden sie über aktuelle Datenschutzbestimmungen und die Modalitäten der Datenverarbeitung der Studie aufgeklärt. Durch Unterschrift der Teilnehmerinformation, der Einwilligungserklärung sowie der datenschutzrechtlichen Einwilligung stimmten die Probanden formal und inhaltlich der Studienteilnahme zu, so dass die Untersuchungen erfolgen konnten.

2.5.2 Anamnesefragebogen

Zur Einschätzung des aktuellen Gesundheitsstatus der Probanden wurde bei dem Voruntersuchungstermin sowie vor jeder Exposition ein Anamnesefragebogen erhoben. Dieser umfasste insgesamt 25 Fragen zum Vorhandensein von chronischen Erkrankungen, Allergien, Lungenerkrankungen (chronische Bronchitis, COPD, Asthma bronchiale, Lungenemphysem oder andere Lungenerkrankungen), Infektion mit Sars-CoV-2, regelmäßiger Medikamenteneinnahme, Rauchverhalten sowie Passivrauchbelastung im privaten Umfeld oder am Arbeitsplatz, sowie Sport-, Ess- und Trinkverhalten in den letzten Stunden vor Terminbeginn. Alle Fragen konnten mit „ja“ oder „nein“ oder mit „sehr viel“, „viel“, „kaum“ bis „gar nicht“ bzw. „trifft auf mich nicht zu“ beantwortet werden. Bei einigen Fragen konnte die Antwort als Freitext ergänzt werden. Der Anamnesebogen basiert auf vergleichbaren Erfassungen vorangegangener Studien (93-95) und wurde entsprechend angepasst. Der Fragebogen ist in Anhang A zu finden.

2.5.3 Symptomfragebogen

Zu Beginn der Voruntersuchungs- sowie der vier Expositionstermine und nach Ankunft im arbeitsmedizinischen Labor am Klinikum Großhadern beantworteten die Probanden einen standardisierten Symptomfragebogen (siehe Symptomfragebogen in Anhang A). Der Symptomfragebogen basiert auf vergleichbaren Erfassungen vorangegangener Studien (93-95) und wurde entsprechend angepasst. Für alle der aufgeführten Symptome sollte die Intensität auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100 angegeben werden; hierbei stand 0 für „keine Symptome“ und 100 für „starke Symptome“. Die Fragen umfassten insgesamt 22 mögliche Symptome wie etwa Reizungen der Augen, der Haut, sowie der oberen und unteren Atemwege. Konkret handelte es sich um trockenen Husten, „Kratzen“ im Hals, Schluckbeschwerden, Husten mit Auswurf, pfeifendes/brummendes Atemgeräusch, Engegefühl in der Brust, Atemnot, Niesreiz, Fließschnupfen, Stockschnupfen (verstopfte Nase), Brennen in der Nase, Jucken in der Nase, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Kreislaufstörung, Übelkeit, Brennen der Augen, Trockenheit der Augen, „müde“ Augen, Jucken der Augen, Juckreiz der Haut und Hautausschlag.

Nach jeder der vier 75-minütigen Expositionen wurden dieselben 22 Symptomfragen beantwortet. Ergänzend dazu gab es vier weitere Fragen zum empfundenen Wohlbefinden am Expositionsort:

- Wie war Ihr Wohlbefinden am Expositionsort?
- Wie stark haben Sie einen Geruch am Expositionsort wahrgenommen?

- Wie sehr haben Sie sich durch einen Geruch am Expositionsort belästigt gefühlt?
- Wie sehr haben Sie sich durch die Umgebung am Expositionsort insgesamt beeinträchtigt gefühlt?

Die vordefinierten Antwortmöglichkeiten reichten von „äußerst schlecht“ zu „äußerst gut“ bzw. von „gar nicht“ bis „äußerst stark“, und die Antworten sollten ebenfalls auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 100 angegeben werden.

2.5.4 Größe und Gewicht

Zur Bestimmung des Body-Mass-Index (BMI) der Probanden wurde das Gewicht sowohl in der Voruntersuchung als auch zu Beginn jedes Expositionstages mit einer Personenwaage erfasst (Body Fat Scale, Dirk Rossmann GmbH, Burgwedel, Deutschland). Da die Studienteilnehmer an den Expositionstagen keine Mittagspause hatten, wurden sie gebeten, morgens ausreichend zu frühstücken; daher war eine Gewichtsmessung im nüchternen Zustand nicht möglich. Die Körpergröße wurde ausschließlich am Tag der Voruntersuchung mit einem Längenmesssystem (seca217, seca GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland) ermittelt.

2.5.5 Langzeit-Elektrokardiogramm

Zur Aufzeichnung der elektrischen Herzaktivität wurde allen Studienteilnehmern am Voruntersuchungstermin sowie an allen Expositionsterminen zu Beginn der Messungen vor Exposition ein Langzeit-Elektrokardiogramm (EKG)-Gerät (medilog AR12 PLUS, Schiller, Deutschland) mit seinen Elektroden angelegt. Vor Beginn wurden alle erforderlichen Einstellungen, wie die Aufzeichnungsqualität, die Auswahl des Betriebsmodus und die Eingabe der Probandendaten, über die medilog® Darwin Analysesoftware am Langzeit-EKG vorgenommen. Männliche Studienteilnehmer mit starker Körperbehaarung wurden gebeten, ihre Brust zu rasieren, um die bestmögliche Aufzeichnungsqualität zu gewährleisten. Das 7-adrige Langzeit-EKG wurde mit Ambu® Blue Sensor VL EKG-Klebeelektroden (Ambu, Bad Nauheim, Deutschland) gemäß der Gebrauchsanweisung des Herstellers angebracht, und die Aufzeichnung wurde gestartet.

Zu Beginn und am Ende der Exposition an den jeweiligen Expositionsorten wurde ein Zeit-Marker gesetzt, um die Expositionszeit während der gesamten EKG-Aufzeichnung zu kennzeichnen und später zu identifizieren. Am Ende jedes Untersuchungstermins, d.h. der Messungen nach Exposition, wurde die Aufzeichnung beendet, und die Elektroden wurden entfernt. Die Auswertung der Langzeit-EKG-Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Dipl.-Ing.

Alexander Müller (Klinik für Innere Medizin I, Klinikum rechts der Isar der TU München). Allerdings sind die umfangreichen, detaillierten Analysen der zeitlichen Dynamik während Exposition nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit; in der hier vorgelegten Analyse werden nur summarische Werte der Messungen vor und nach Exposition gezeigt.

2.5.6 Blutdruck und Pulsfrequenz

Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie die Herzfrequenz der Studienteilnehmer wurden mithilfe eines konventionellen Oberarm-Blutdruckmessgeräts gemessen (boso medicus, BOSCH + SOHN, Jungingen, Deutschland). Die Blutdruck-Messung erfolgte am rechten Arm, da der linke Arm für die nachfolgende EndoPat-Messung nicht vorher okkludiert werden durfte.

2.5.7 Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid

Die Messung des fraktionierten ausgeatmeten Stickstoffmonoxids (FeNO) wird üblicherweise zur Beurteilung einer Th2-vermittelten (Typ2-T-Helferzellen) Entzündung der Atemwege insbesondere beim Asthma, eingesetzt; Werte höher 50 ppb deuten auf eine wahrscheinliche eosinophile Entzündung hin (96, 97). Dies war jedoch im vorliegenden Fall nicht relevant, zumal gefordert war, dass die Probanden keine Allergie der Atemwege aufwiesen. Vielmehr wurde das Verfahren eingesetzt, um mögliche Veränderungen der Oberflächeneigenschaften der zentralen Atemwege, beispielsweise durch oxidative Belastungen oder Veränderung der Mukuseigenschaften, zu erkennen. In der Messung wurde die fraktionierte Konzentration des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids (in ppb) bestimmt (Vivatmo Pro, Bosch Healthcare Solutions, Deutschland), d.h. die anteilige volumetrische Menge von NO in der Ausatemluft, gemäß den Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) (96).

Zur Durchführung einer Messung wurde ein Einweg-Mundstück (Oxycap, Bosch Healthcare Solutions, Deutschland) auf das Vivatmo-Handstück gesteckt. Es folgte ein apparativer Regenerationsvorgang, der bis zu 100 Sekunden dauern konnte. Die Studienteilnehmer atmeteten sodann durch den Mund tief ein und anschließend gleichmäßig über das Mundstück bei einer Ausatemrate von 50 ml/s aus. Die Messung wurde dreimal wiederholt. Für die Auswertung wurde der erste gemessene Wert aus insgesamt drei Wiederholungsmessungen berücksichtigt.

2.5.8 Exhaliertes Kohlenmonoxid

Um zu überprüfen, dass die Probanden Nichtraucher waren, wurde der Gehalt von Kohlenstoffmonoxid in der Ausatemluft (eCO) gemessen (Micro+™ Smokerlyzer, Bedfont, England). Dazu wurde ein SteriBreath-Mundstück (SteriBreath Eco-Mundstücke, Bedfont, England) in ein ovales Adapterstück (D-Stück, Bedfont, England) eingesteckt, das mit dem Smokerlyzer verbunden war. Das Rückschlagventil im Inneren des D-Stücks verhinderte eine versehentliche Einatmung von eventuell belasteter Luft. Außerdem enthielt es einen Mikrofilter, der ein Eindringen von Krankheitserregern in das Gerät verhinderte. Bei Beginn der Messung atmeten die Studienteilnehmer tief ein und hielten für 15 Sekunden die Luft an. Anschließend erfolgte die vollständige Ausatmung über das Mundstück. Messwerte im Bereich von 0-6 ppm bestätigten den Status des Nichtrauchers, Werte zwischen 7-9 ppm wurden als grenzwertig eingestuft, und Werte über 10 ppm konnten als Werte von Rauchern eingestuft werden. Die Messung wurde dreimal wiederholt.

Da der Wert des Carboxyhämoglobin (COHb) durch die Inhalation von CO bei der darauffolgenden Messung der CO-Diffusionskapazität, die vor den Expositionen erfolgte, naturgemäß erhöht wurde und der eCO-Wert sehr gut mit COHb korreliert, waren die Werte von eCO nach der Exposition regulär erhöht. Diese Werte wurden verwendet, um nach einer empirischen Formel die CO-Diffusionskapazität für die korrespondierenden erhöhten Werte von COHb zu korrigieren (98).

2.5.9 Vaskuläre Endothelfunktion

Das EndoPAT X (Itamar Medical, Israel) ist ein computergestütztes Gerät, welches nicht-invasiv die vaskuläre endotheliale Dysfunktion mittels Finger-Plethysmographen misst. Dabei wird der periphere arterielle Tonus nach einer Unterbrechung des Blutflusses im Oberarm gemessen.

Die Probanden wurden gebeten, vor den Studienterminen die Fingernägel kurz zu schneiden und auf Nagellack zu verzichten, um Beschädigungen der inneren Membran der Sonden oder ungenaue Messungen zu verhindern. Bevor die Finger in die Sonden eingeführt wurden, entfernten die Studienteilnehmer dicke Kleidungsstücke, Ringe, Uhren oder sonstigen Schmuck von Händen und Armen.

Ferner wurde versucht, die Umgebungsbedingungen im Untersuchungsraum so ruhig und entspannt wie möglich zu gestalten. Für die Messung legten sich die Studienteilnehmer in einer relaxierten Position bequem auf die Liege. Bei Bedarf wurden sie zugedeckt, und es wurde das

Deckenlicht ausgeschaltet. Während der Messung fand zwischen Studienpersonal und Studienteilnehmer kein Gespräch statt. Am vorgesehenen Testarm, dem linken Oberarm, wurde eine Blutdruckmanschette angelegt. Die Unterarme wurden auf Armstützen gelagert, die EndoPAT-Sonden in die vorgesehene Buchse in den Armstützen eingesetzt und die Zeigefinger in die entlüfteten Sonden gesteckt. An den Mittelfingern wurden kleine Schaumstoffringe zum Abstandhalten angebracht, so dass die Finger-Plethysmographen keinen benachbarten Finger oder sonstige Gegenstände berührten. Um ein Verrutschen der Sonden oder der Sondenkabel zu verhindern, wurde das Kabel an den Mittelfinger festgeklebt. Die Sonden wurden aufgepumpt, die Armstützen zurückgezogen und die Hände mit den aufgepumpten Sonden so gelagert, dass die Handflächen abgestützt werden und die Finger frei in der Luft lagen.

Sodann wurde die Untersuchung gestartet und, nachdem sich ein stabiles Signal eingestellt hatte, die Messung begonnen. Nach 6 Minuten der Baseline-Messung wurde die Okklusion eingeleitet und dazu die Blutdruckmanschette auf etwa 230 mmHg aufgepumpt. Nach 5 Minuten wurde der Druck gelöst, und für weitere 5 Minuten wurde die Post-Okklusions-Phase gemessen. Danach war die Messung beendet, und es konnten in der Software der RHI, LnRHI sowie die Herzfrequenz aus den PAT™-Signalen berechnet werden. Der RHI (Reactive Hyperemia Index) und der LnRHI (natürlicher Logarithmus des RHI) errechnen sich aus dem Verhältnis des PAT™-Signals nach und vor dem Verschluss im verschlossenen Arm im Verhältnis zum gleichen Verhältnis im Kontrollarm, korrigiert um den Grundlinien-Gefäßtonus des verschlossenen Arms. Laut Herstellerangaben gilt ein normaler EndoScore™ als erreicht, wenn der RHI $> 1,67$ oder entsprechend der LnRHI $> 0,51$ ist. Ein abnormer EndoScore™ liegt vor, wenn der RHI $\leq 1,67$ oder der LnRHI $\leq 0,51$ beträgt.

2.5.10 Forcierte Spirometrie

Die Durchführung und Beurteilung der Lungenfunktion mittels forcierter Spirometrie erfolgten gemäß etablierter Leitlinien (99, 100), bei der das forcierte Ausatemvolumen in 1 Sekunde (FEV₁ für forced expiratory volume in 1 second) und die forcierte Vitalkapazität (FVC für forced vital capacity) ermittelt wurden. Die Messung fand mit dem gleichen Gerät statt, mit dem auch die Messung der Diffusionskapazität erfolgte (HypAir PFS, MGC Diagnostics, Belgien). Reduzierte Werte von FEV₁ und/oder FVC können einen Hinweis auf eine Störung der Atemwegsfunktion liefern. Der sogenannte Tiffeneau-Index, d.h. der Quotient aus FEV₁ und FVC, wird oft herangezogen, um zwischen obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen zu differenzieren. Obstruktive Störungen, wie sie etwa bei COPD und Asthma bronchiale auftreten, können durch einen reduzierten FEV₁-Wert und mehr oder weniger normalen FVC-Wert erkannt

werden, und entsprechend einen reduzierten Tiffeneau-Wert. Bei restriktiven Störungen, bei denen die Lungendehnbarkeit vermindert ist oder Teile der Lunge funktionseingeschränkt sind, wie z.B. bei einer Lungenfibrose, liegt der Tiffeneau-Wert im Normalbereich, jedoch ist die FVC reduziert.

Eine ähnliche Situation kann bekanntlich auch durch Luftschadstoffe hervorgerufen werden, insbesondere Ozon, das eine temporäre funktionelle Restriktion ohne Obstruktion hervorruft (101). Umgekehrt können akute obstruktive Störungen beispielsweise durch Schwefeldioxid hervorgerufen werden (102). Aufgrund der in der Studie vorkommenden Gemische von Schadstoffen waren daher sowohl FEV₁ als auch FVC als auch ihr Verhältnis potenziell relevant. Zwar war nicht zu erwarten, dass eine akute Atemwegserkrankung induziert würde, jedoch hätten temporäre obstruktive oder restriktive Einschränkungen auftreten können. Darüber hinaus war die Messung nützlich, um vor den Expositionen die Stabilität und Vergleichbarkeit des Ausgangszustandes zu überprüfen.

Um korrekte Werte zu gewährleisten, war es unerlässlich, vor den Messungen eine Kalibrierung der Volumen- und Flussmessung nach Angaben des Herstellers durchzuführen. Diese erfolgte mithilfe einer Kalibrierpumpe (medisoft syringe, Deadspace 85 ml, MGC Diagnostics, Belgien).

Zwecks Durchführung der forcierten Spirometrie saßen die Studienteilnehmer aufrecht auf einem Stuhl. Nach Aufsetzen einer Nasenklammer wurde das Mundstück mit dem Mund fest umschlossen. Zunächst atmeten die Studienteilnehmer einige Atemzüge in Ruhe und gewöhnten sich an die Atmung in das Gerät. Nach ca. 6-7 Atemzügen wurden sie angehalten, aus der Normalatmung maximal tief einzuatmen und nach der vollständigen Inspiration (ohne Atemanhaltepause) so schnell und so kräftig wie möglich maximal auszuatmen, bis in der Volumen-Zeit-Darstellung ein unteres Plateau erreicht war. Es folgte eine kurze Einatmung, und die Probanden konnten vom Mundstück abgehen. Zwischen den wiederholten Manövern machten die Studienteilnehmer kurze Pausen und nahmen die Nasenklemme ab.

Es erfolgten zwischen drei und fünf Wiederholungen der forcierten Spirometrie, maximal jedoch acht Messungen, bis drei technisch zufriedenstellende und reproduzierbare Manöver erreicht waren. Als Kriterium eines Satzes akzeptabler Manöver galt, dass die beiden größten Werte von FVC sowie FEV₁ maximal 0,15 Liter voneinander abweichen durften. Die erhaltenen Messwerte der Studienteilnehmer wurden mit den Referenzwerten der Global Lung Initiative (GLI) (99, 103) abgeglichen.

2.5.11 Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid

Darüber hinaus wurde die kombinierte Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO) und Stickstoffmonoxid (DLNO) bestimmt (HypAir PFS, MGC Diagnostics, Belgien). Bei der Messung wurde gleichzeitig anhand der Helium-Verdünnung des eingeatmeten Gases das Alveolarvolumen (AV) bestimmt. Die Messung der Diffusionskapazität lieferte die beiden Transferfaktoren TLCO und TLNO, die sich auf die gesamte Lunge beziehen, sowie die beiden Transferkoeffizienten KCO und KNO, die als Quotient der entsprechenden Transferfaktoren und des Alveolarvolumens berechnet wurden; diese beiden Werte stellen also die Diffusionskapazitäten pro Lungenvolumen dar. In der vorliegenden Arbeit werden die Bezeichnungen DLCO und TLCO sowie DLNO und TLNO synonym verwendet. Die für die Messung erforderlichen Einatemgase wurden von Linde GmbH in Pullach, Deutschland, bezogen (CONOXIA GO₂X, (100 % Sauerstoff); iComix (0,28 % Kohlenmonoxid, 9,3 % Helium, 20,9 % Sauerstoff, Stickstoff); Prüfgas (600 mg/m³ Stickstoffmonoxid (448 ppm), Rest Stickstoff)). Analog der forcierten Spirometrie erfolgte vor Durchführung der Messung eine Kalibrierung des Helium- und CO-Analysators sowie des NO- und Sauerstoff-Analysators nach den Vorgaben des Herstellers.

Bei der Messung der Diffusionskapazität saßen die Studienteilnehmer aufrecht auf einem Stuhl. Wieder wurde eine Nasenklammer verwendet und das Mundstück mit dem Mund fest umschlossen. Für zunächst drei Atemzüge atmeten die Studienteilnehmer in Ruhe, bis sie aufgefordert wurden, so tief als möglich auszuatmen. Während der Ausatmung wurden die Schaltmanöver des Gerätes aktiviert. Nach vollständiger Expiration atmeten die Probanden das Testgasgemisch in einer maximal tiefen Einatmung ein und hielten sodann die Luft für eine Zielzeit von acht Sekunden an; währenddessen war im Atemrohr ein Verschlussventil aktiviert, um das Anhalten zu erleichtern. Am Ende der Verschlusszeit atmeten die Studienteilnehmer zügig, aber nicht forciert aus und beendeten somit das Manöver (104). Während der Ausatmung wurden die Gase analysiert und daraus im Verhältnis zu den Werten des Einatemgases die Werte der Diffusionskapazitäten und des Alveolarvolumens errechnet.

2.6 Protokoll des Voruntersuchungstermins

Alle potenziellen Studienteilnehmer nahmen an einem Voruntersuchungstermin teil, bei dem überprüft wurde, ob sie die Einschlusskriterien erfüllten. Gleichzeitig hatten die Studienteilnehmer die Möglichkeit, sich mit den bevorstehenden medizinischen Untersuchungen vertraut zu machen, in der Erwartung, dass dies die Qualität und Homogenität der Messungen an den Expositionstagen steigern würde.

Um die Bedingungen am Voruntersuchungstermin zu standardisieren, reisten alle Studienteilnehmer mit der U-Bahn zum Klinikum Großhadern an. Nach umfassender Aufklärung über die Inhalte und den Ablauf der Studie und dem persönlichen Einverständnis durch schriftliche Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die anthropometrischen Daten erhoben. Es wurde ein Langzeit-EKG angelegt, und anschließend beantworteten die Probanden Fragebögen zur Krankengeschichte und zu aktuellen Symptomen. Es folgte die Messung des Blutdrucks und Pulses in Ruhe, sowie des exhalieren Stickstoffmonoxids und des exhalieren Kohlenstoffmonoxids. Sodann wurde die Endothelfunktion bestimmt. Danach wurde eine forcierte Spirometrie durchgeführt, die gefolgt war von der Bestimmung der kombinierten Lungen-Diffusionskapazität für CO und NO.

2.7 Protokoll der Expositionstermine

Die Studienteilnehmer wurden um 08:00 Uhr morgens von einem Transportdienst (SBS Fahrdienst, München, Deutschland) von ihrem Zuhause abgeholt und in das arbeitsmedizinische Labor des LMU Klinikums am Campus Großhadern gebracht. Die medizinischen Untersuchungen liefen in der gleichen Reihenfolge ab wie bei der Voruntersuchung (siehe 2.6). Um 10:30 Uhr erfolgte durch den Fahrdienst der Transport zu dem für den jeweiligen Tag ausgewählten Expositionsort. Diese Auswahl erfolgte anhand einer vorher randomisierten Liste für jeden der einzelnen Studienteilnehmer. Während der Fahrt trugen die Probanden eine FFP2-Maske (AuraTM, 3M, Deutschland), um eine mögliche partikuläre Schadstoffbelastung während der Fahrt zu vermeiden. Eine spezielle Reinigung der Fahrzeugkabine konnte aus Zeitgründen nicht erfolgen.

Nach der Ankunft am Expositionsort begann die Initialisierung des mobilen Umwelt-Messsystems, und es begann die Messung von UFP, PM_{2.5}, PM₁₀, BC, UVPM, PAK, NO₂, O₃, Luftfeuchtigkeit, Luftdruck sowie Windgeschwindigkeit. Gleichzeitig starteten die 75-minütigen Expositionen der Studienteilnehmer. Hierfür nahmen sie die FFP2-Maske ab. Sie wurden gebeten, in einem Radius von etwa 10-15 m zügig das mobile Messsystem zu umrunden. Während der Expositionszeit trugen die Studienteilnehmer intermittierend für 5 Minuten einen Rucksack mit einem Gewicht von ca. 10 % des eigenen Körpergewichts, gefolgt von 10 Minuten schnellen Gehens ohne Rucksack. Diese 15-minütige Kombination wurde innerhalb der 75 Minuten 5x wiederholt. Um den möglichen störenden Einfluss von Umgebungsgeräuschen zu minimieren, trugen die Studienteilnehmer während der Exposition lärmreduzierende Kopfhörer (QuietComfort® 15 Acoustic Noise Cancelling® headphones, Bose, Deutschland).

Nach Ablauf der 75-minütigen Expositionszeit setzten die Studienteilnehmer die FFP2-Maske wieder auf, und es erfolgte der Rücktransport zum Klinikum Großhadern durch den Fahrdienst. Dort wurden im Rahmen der zweiten medizinischen Untersuchung erneut Symptome und körperliches Befinden erfragt, sodann Blutdruck und Puls in Ruhe und das exhalierete CO und NO bestimmt, die Endothelfunktion gemessen, ferner die Lungenfunktion mittels forcierter Spirometrie sowie die Diffusionskapazität für CO und NO bestimmt. Zuletzt wurde das Langzeit-EKG abgenommen. Der Zeitplan der Messungen und Expositionen ist in Abbildung 10 dargestellt.

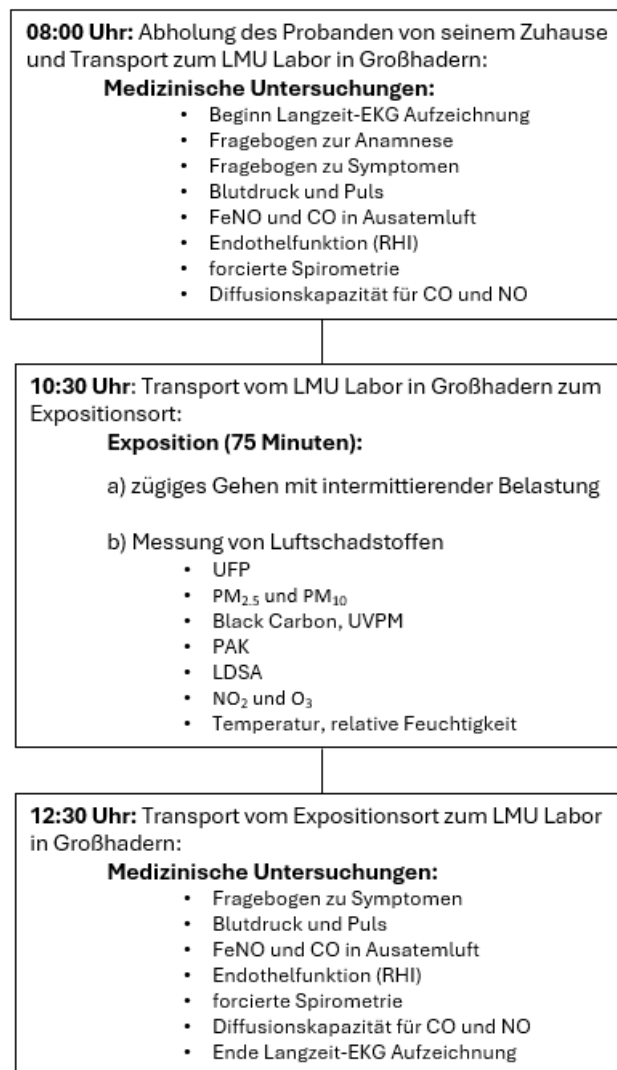


Abbildung 10: Gesamtablauf eines Expositionstages.

Die drei Blöcke umfassen zuerst die medizinischen Untersuchungen vor der Exposition, gefolgt von einer 75-minütigen Exposition, bei der gleichzeitig die Luftschadstoffe gemessen werden. Abschließend erfolgten medizinische Untersuchungen nach der Exposition, um mögliche gesundheitliche Veränderungen zu erfassen. LMU = Ludwig-Maximilians-Universität, EKG = Elektrokardiogramm, FeNO = fraktioniertes ausgeatmetes Stickstoffmonoxid, CO = Kohlenmonoxid, RHI = reaktiver Hyperämie-Index, NO = Stickstoffmonoxid, UFP = ultrafeine Partikel, PM = Feinstaub (particulate matter), UVP = Ultraviolett-absorbierende Partikel, PAK = polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, LDSA = lungengängige Oberfläche der Partikel (lung-deposited surface area), NO₂ = Stickstoffdioxid, O₃ = Ozon.

2.8 Statistische Auswertung

Für die Datenbeschreibung wurden je nach Art der Daten Medianwerte und Quartile oder Anzahlen und Prozentsätze gewählt. Die Veränderungen der Ergebnisgrößen nach versus vor Exposition wurden im Fall der physiologischen Messgrößen als prozentuale Veränderungen im Verhältnis zu den Werten vor der Exposition ausgedrückt. Im Fall der Symptome wurden die absoluten Änderungen der VAS-Skalenwerte von 0 bis 100 genommen.

Um festzustellen, ob signifikante Änderungen während der Expositionen auftraten, wurden für jede Ergebnisgröße und jede Art von Exposition die Vor- und Nachwerte mit dem nichtparametrischen paarigen Wilcoxon-Test miteinander verglichen. Ferner wurden die über die Expositionen gemessenen prozentualen Änderungen zwischen den vier Standorten mit dem nichtparametrischen Friedman-Test für abhängige Stichproben verglichen. Hierbei erfolgten paarige *post hoc*-Vergleiche mittels Wilcoxon-Test und der Benjamini-Hochberg-Methode zur Bewertung multipler Vergleiche (105), falls es einen signifikanten Gesamtunterschied gab. Zum Vergleich der Umweltparameter zwischen den vier Standorten wurde der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test verwendet, mit *post hoc*-Vergleichen mittels des Mann-Whitney-U-Tests und wiederum der Benjamini-Hochberg-Methode für Mehrfachvergleiche, falls es einen signifikanten Gesamtunterschied gab. Im Fall der Luftschadstoffe fand ein Test für unabhängige Stichproben Verwendung, da die Expositionen eines Probanden nicht miteinander statistisch gekoppelt waren bzw. systematisch unterschiedliche Level aufwiesen, anders als seine physiologischen und symptomatischen Reaktionen.

Gemäß dem Design der Studie erfolgte der genannte Vergleich der vier Standorte als erster Ansatz zur Analyse der Daten, beruhend auf der Tatsache, dass die Standorte derart ausgewählt worden waren, dass sie sich in ihren Schadstoffwerten systematisch unterschieden. Diese statistischen Analysen auf der Basis eingeführter frequentistischer Modelle erfolgten mit dem Softwarepaket SPSS (Version 29, IBM Corporation, Armonk, NJ, USA). Hierbei wurden p -Werte $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Da die Standorte ungeachtet ihrer gezielten Auswahl eine große Heterogenität und starke Überschneidungen in den Schadstoffkonzentrationen aufwiesen, wie dies alleine schon aufgrund der variablen Witterungsbedingungen zu erwarten war, erfolgten zusätzlich Analysen mit den Umweltparametern, die, während jeder der Expositionen tatsächlich realisiert worden waren. Dies war möglich, da sie in Antizipation ihrer Überlappungen prospektiv bei jeder Exposition gemessen worden waren und daher die für derartige Analysen erforderlichen

individuellen Daten vorlagen. Somit umfasste der zweite statistische Ansatz multiple lineare Regressionsanalysen, bei denen die prozentualen Veränderungen nach versus vor Exposition als abhängige Variable und verschiedene Sätze von Umweltparametern als unabhängige Variablen genommen wurden. Diese Analysen erfolgten nur für die physiologischen Messgrößen.

Um den möglicherweise problematischen Eigenschaften der Daten, wie Irregularitäten in der Verteilung der Messwerte und komplexen Korrelationen, in optimaler Weise Rechnung zu tragen, wurde hier statt der frequentistischer Modellierung ein Bayes'scher Ansatz bevorzugt, der besonders geeignet erschien, Unregelmäßigkeiten in der Datenverteilung zu berücksichtigen, ein Spektrum von Unsicherheitsschätzern zu erhalten sowie eine angemessene Modellierung in Anbetracht möglicher Multikollinearitäten zu erreichen. Da die Messwerte vollständig vorlagen, war keine Imputation fehlender Werte erforderlich. Um in Anbetracht der begrenzten Zahl der Probanden und Expositionen, vor allem aber der Kollinearitäten der Prädiktoren, die Aussagekraft der Analysen möglichst hoch und die Streuung der geschätzten Zusammenhänge möglichst gering zu halten, wurde entschieden, die Zahl der Luftschadstoffe als Prädiktoren in jeder der Analysen auf maximal drei zu begrenzen; diese Entscheidung erwies sich in Anbetracht der beobachteten Korrelationen (siehe unten) als angemessen. Temperatur und absolute Luftfeuchte wurden zwecks Adjustierung immer als Prädiktoren mitgeführt. Die Tatsache, dass jeder der 26 Probanden 4 wiederholte Messungen aufwies, wurde durch die Einbeziehung variabler Intercepts für jeden Probanden berücksichtigt.

Um den Zusammenhang der Schadstoffvariablen besser zu verstehen, erfolgte überdies im Vorfeld eine konventionelle explorative Faktorenanalyse. Diese Faktorenanalyse ergab, dass UFP und LDSA, ferner PM_{10} und $PM_{2.5}$, ferner NO_2 und O_3 jeweils paarweise miteinander zusammenhingen und drei unabhängige Faktoren repräsentierten; Details sind im Ergebnisteil gegeben.

Da die gleichzeitige Verwendung beider Variablen eines Paares zur Varianzinflation der geschätzten Parameter führen würde, wurde aus jedem Paar von Expositionsvariablen ein Vertreter ausgewählt. Hierbei fiel die Wahl auf $PM_{2.5}$ gegenüber PM_{10} , da ein Einfluss kleinerer Partikel in Hinblick auf die verwendeten Ergebnisgrößen der Lungenfunktion und kardiovaskulären Funktion sehr viel wahrscheinlicher erschien als ein Einfluss größerer Partikel. Zusätzliche Analysen ergaben ohnedies, dass weder $PM_{2.5}$ noch PM_{10} einen Zusammenhang mit irgendeiner der medizinischen Messgrößen zeigten. Ferner erschien $PM_{2.5}$ für die Art der Analysen der vorliegenden Studie in der Literatur besser eingeführt als PM_{10} . Aus diesen Gründen wurde $PM_{2.5}$ für alle Analysen gewählt und beibehalten. In Hinsicht auf UFP versus LDSA

wurde jeweils alternativ in den Analysen eine der beiden Variablen ausgewählt; analog in Hinsicht auf NO₂ versus O₃.

Die Bayesianischen Modelle wurden mit der Software Stan (106) (107) in der Rechenumgebung R (108) mit dem R Paket brms (REF) berechnet. In 4 Ketten wurden jeweils 2.000 Samples erzeugt, wobei die ersten 1.000 Warmup Samples waren und verworfen wurden. Somit basierten die Schätzer der Parameter auf 4.000 Samples. Die Prior-Verteilungen wurden als schwach-informativ gewählt. Als Punktschätzer der Parameter wurde der Median, als Intervallschätzer (Konfidenzintervall, KI) das 95 %-Posterior-Intervalle der 4.000 Samples verwendet. Um das mögliche Auftreten von Problemen im Verlauf des Schätzungsprozesses zu detektieren, wurden verschiedene diagnostische Kriterien verwendet, nämlich effective Sample Size, \hat{R} , Tree Depth, Energie, divergent Transitions und Trace Plots (109); hierbei zeigten sich keine Probleme. In Übereinstimmung mit den Konventionen wurden die Schätzwerte der Regressionskoeffizienten als indikativ für einen Zusammenhang angenommen, wenn ihre 95 %-Posterior-Konfidenzintervalle nicht die Null einschlossen. Wenn eine der Grenzen die Null nur geringfügig über- oder unterschritt, wurde dies als Tendenz für einen Zusammenhang angesehen, und die so angedeuteten Zusammenhänge wurden ähnlich den signifikanten Zusammenhängen in der Diskussion der Daten mit gewissem Vorbehalt ebenfalls berücksichtigt. Dies schien angesichts der relativ kleinen Probandenzahl von $n=26$ vor allem dann gerechtfertigt, wenn die Ergebnisse physiologisch plausibel interpretierbar waren. Zur Veranschaulichung der Zusammenhänge wurden zusätzlich Quartile der Luftschadstoffe UFP, LDSA, NO₂ und Ozon berechnet, und die prozentualen Veränderungen der Zielgrößen zusammen mit ihren 95 %-Konfidenzintervallen in Abhängigkeit dieser Quartile dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienteilnehmer

Insgesamt konnten 45 Personen als mögliche Studienteilnehmer rekrutiert und im Rahmen der Voruntersuchung in Hinsicht auf die Ein- und Ausschlusskriterien untersucht werden. Bei sechs der möglichen Probanden lagen einzelne Lungenfunktionswerte unterhalb der unteren Normwerte (lower limit of normal, LLN, 5. untere Perzentile (103, 110)), bei vier weiteren Personen wurden erhöhte FeNO-Werte, EKG-Abweichungen und/oder ein erhöhter oder reduzierter BMI festgestellt. Dies führte zum Ausschluss von der Studie, da die Befunde auf mögliche Allergien sowie kardiale und andere Abnormalitäten sowie mögliche Schwierigkeiten bei der Teilnahme verwiesen. Neun Personen mussten aus anderen, vor allem organisatorischen und terminlichen Gründen oder wegen Umzugs ausgeschlossen werden.

Im Ergebnis verblieben 26 Studienteilnehmer (13 Frauen, 13 Männer; überwiegend Studierende) im Alter zwischen 22 und 37 Jahren, die allen Kriterien genügten und somit eingeschlossen werden konnten. Eine Übersicht der Verteilungen (Mediane und Quartile sowie Minimum und Maximum) von Alter, Körpergröße, Gewicht und BMI der 26 Studienteilnehmer ist in Tabelle 1 gegeben.

	Frauen	Männer	alle
Anzahl	13	13	26
	Median (1. Quartil; 3. Quartil) [Minimum, Maximum]		
Alter (Jahre)	27,0 (24,5; 28,5) [23, 37]	29,0 (24,0; 34,5) [22, 37]	27,5 (24,0; 30,0) [22, 37]
Größe (m)	1,73 (1,67; 1,76) [1,62, 1,81]	1,85 (1,72; 1,90) [1,67, 1,93]	1,75 (1,69; 1,85) [1,62, 1,93]
Gewicht (kg)	66,3 (61,2; 72,3) [49,6, 87,4]	77,5 (67,7; 81,8) [51,1, 95,9]	69,4 (62,2; 80,3) [49,6, 95,9]
BMI (kg/m²)	22,9 (20,4; 23,7) [18,9, 28,5]	22,4 (21,8; 23,3) [18,3, 28,0]	22,4 (21,1; 23,3) [18,3; 28,5]

Tabelle 1: Charakteristika der 26 Studienteilnehmer.

Angegeben sind die Medianwerte sowie die 25%- und 75%-Quartile (in Klammern) der erhobenen Parameter, die bei dem Voruntersuchungstermin ermittelt wurden. BMI = Body-Mass-Index. Die Darstellung wurde reproduziert mit Genehmigung von Springer Nature (111).

3.2 Luftschadstoffmessungen

3.2.1 Auswahl der finalen Expositionsorte

Da der Standort für die Biomasseverbrennung aus Gründen der organisatorischen Gestaltung und Durchführbarkeit dieser Exposition bereits festgelegt worden war, lag der Fokus auf den Expositionsszenarien der Kontrollexposition, des städtischen Hintergrunds und der Bundesstraße. Zur Auswahl, der am besten geeigneten Expositionsorte wurden hierfür zwischen August und September 2021 insgesamt 22 Standorte untersucht (siehe Abbildung 11, Tabelle 2). Dabei wurden Orte berücksichtigt, die sich im Umkreis von 10 km um das arbeitsmedizinische Labor am Klinikum Großhadern befanden, öffentlich zugänglich waren oder im Alltag aufgesucht werden könnten. Zudem wurde darauf geachtet, dass sie für die Studienteilnehmer sicher sowie mit dem Fahrdienst und einem Handwagen gut erreichbar waren.

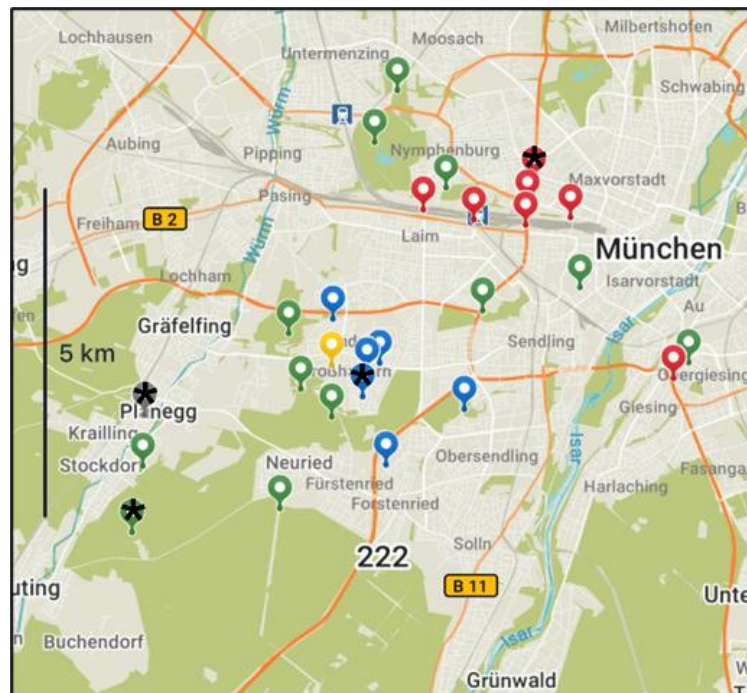


Abbildung 11: Standorte in München, die als potenzielle Expositionsorte näher untersucht wurden.

Die vier Expositionsszenarien sind wie folgt gekennzeichnet: Kontrollexposition (grün), städtischer Hintergrund (blau), Bundesstraße (rot) und Biomasseverbrennung (grau). Der Standort des arbeitsmedizinischen Labors am Campus Klinikum Großhadern ist gelb markiert. Die vier final ausgewählten Expositionsorte sind mit eingefügten Sternen (*) hervorgehoben. Die unterschiedlichen Standorte in München wurden mit der Smartphone App „maps.me“ dargestellt.

Ort	GPS-Koordinaten	Expositionsszenario
Klinikum Großhadern	48.11179, 11.474846	Arbeitsmedizinisches Labor des LMU Klinikum Großhadern, Ausgangspunkt für Expositionsfahrten
Walchenseeplatz	48.112371, 11.584051	Kontrollexposition
Theresienwiese	48.127642, 11.550699	Kontrollexposition
Westpark	48.122933, 11.521063	Kontrollexposition
Hirschgarten	48.148145, 11.509762	Kontrollexposition
Kapuzinerhölzl	48.168006, 11.494925	Kontrollexposition
Schlosspark Nymphenburg	48.157327, 11.487886	Kontrollexposition
Lochhamer Schlag	48.118252, 11.461594	Kontrollexposition
Aalholz	48.106965, 11.465284	Kontrollexposition
Weichselgarten	48.10122, 11.474806	Kontrollexposition
Spielplatz am Forstenrieder Park	48.091119, 11.416977	Kontrollexposition
Forsthaus Kasten - Forstenrieder Park*	48.07756, 11.413602E	Kontrollexposition
Neuried - Forstenrieder Park	48.082446, 11.458874	Kontrollexposition
Höglwörtherstraße - Zielstattstraße	48.102731, 11.515269	städtischer Hintergrund
Basler Straße - Züricher Straße	48.091369, 11.491376	städtischer Hintergrund
Dr.-Ruder-Weg*	48.105334, 11.484237	städtischer Hintergrund
Pelargonienstraße	48.112256, 11.489525	städtischer Hintergrund
Wildtaubenweg - Am Hedernfeld	48.12127, 11.47505	städtischer Hintergrund
Hackerbrücke - Zentraler Omnibusbahnhof	48.142027, 11.547763	Bundesstraße
Landshuter Allee - Schlörstraße*	48.149667, 11.536556	Bundesstraße
Donnersberger Brücke - Ritchelstraße	48.144981, 11.534679	Bundesstraße
Donnersb. Br. - Finanzkontrolle Schwarzarbeit	48.140476, 11.534113	Bundesstraße
Friedenheimer Brücke - Landsberger Straße	48.141521, 11.518268	Bundesstraße
Laimer Würfel	48.143572, 11.50275	Bundesstraße
Tegernseer Landstraße - Mittlerer Ring	48.109133, 11.579422	Bundesstraße
Privater Garten*	48.101585, 11.417471	Biomasseverbrennung

Tabelle 2: Übersicht der 22 verschiedenen möglichen Expositionsorte.

Insgesamt wurden 22 unterschiedliche Orte in München hinsichtlich der gewünschten Schadstoffkonzentration an den vier Expositionsorten sowie der Durchführbarkeit der Expositionstermine untersucht. Zusätzlich sind die entsprechenden GPS-Koordinaten und das jeweilige Expositionsszenario angegeben. Die finalen Expositionsorte sind mit * gekennzeichnet.

Nach Auswertung der Messdaten der 22 möglichen Expositionsorte konnten in einem ersten Schritt für die drei Szenarien „Bundesstraße“, „städtischer Hintergrund“ und „Kontrollexposition“ jeweils zwei Standorte als besonders geeignet ausgewählt werden. Um die Reproduzierbarkeit der Expositionsbedingungen zu bewerten, erfolgten an diesen sechs Standorten im September 2021 sowie zwischen März 2022 und August 2022 wiederholte Messungen. Diese fanden gegen 11 Uhr statt, d.h. etwa zur gleichen Uhrzeit wie auch die im Verlauf der Studie geplanten Probandenexpositionen. Die Reproduzierbarkeit wurde in dem semi-experimentellen Konzept der Studie als wichtiger Faktor angesehen, um die Vergleichbarkeit der vier Expositionsszenarien über alle Probanden hinweg zu gewährleisten und so weit als möglich sicherzustellen, dass alle Teilnehmer eine typische Exposition mit einem der vier Szenarien erfahren hatten.

Überdies erschien es sinnvoll, die möglichen Orte nicht nur über die Konzentrationen von Partikeln, sondern auch über ihr Größenspektrum und seine zeitliche Dynamik in exemplarischen Messungen zu charakterisieren. Zu diesem Zweck erfolgten in Kooperation mit dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) am 24.02.2022 (Bundesstraße), 17.03.2022 (städtischer Hintergrund) und 22.03.2022 (Kontrollexposition) entsprechende Analysen; exemplarische Daten sind in Abbildung 17 (Anhang B) gezeigt. Die Messungen erfolgten für die jeweils zwei möglichen Orte der Kontrollexposition und des städtischen Hintergrundes, während für die Bundesstraße nur eine Messung erfolgte, da dieser Ort letztlich aufgrund logistischer Erfordernisse festgelegt werden musste. Gleiches galt, wie erwähnt, für den Ort der Biomasseverbrennung.

Die zusätzlich gewonnenen Messergebnisse zur Aerosoldynamik dienten der Unterstützung bei der Auswahl der Orte für den städtischen Hintergrund und die Kontrollexposition. Die vier final gewählten Standorte wiesen in Übereinstimmung mit den Auswahlkriterien der Expositionsszenarien die größten Unterschiede untereinander und zugleich die höchste Reproduzierbarkeit auf (siehe Tabelle 3).

	Kontrollexposition	städtischer Hintergrund	Bundesstraße	Biomasseverbrennung
Standort	Waldgebiet 82131 Neuried	Wohngegend 81377 München	Hauptverkehrsachse 80637 München	Garten in Vorstadt 82152 Krailling
Schadstoff	Mengen im Verhältnis zueinander			
UFP	⇓⇓	⇓	↑↑	↑↑↑
PM _{2.5}	⇓	⇓	↑	↑
NO ₂	⇓	⇓	↑↑	⇓
Versuchsaufbau am Expositionsort				

Tabelle 3: Übersicht der vier Expositionsszenarien, des gewünschten Mengenverhältnisses der Schadstoffe und des Versuchsaufbaus am Expositionsort.

Dargestellt sind die vier finalen Expositionsszenarien, jeweils mit den entsprechenden Standorten und den gewünschten Mengenverhältnissen für UFP, PM_{2.5} und NO₂. Zudem ist der jeweilige Versuchsaufbau für jedes Szenario abgebildet. Im Bild der Biomasseverbrennung ist zugleich die Messeinrichtung des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (links im Bild) zu sehen. UFP = ultrafeine Partikel, PM = Feinstaub (particulate matter), NO₂ = Stickstoffdioxid, ↑ = hohe Schadstoffkonzentration, ⇓ = niedrige Schadstoffkonzentration. Die Darstellung wurde reproduziert mit Genehmigung von Springer Nature (111).

3.2.2 Ergebnisse der Luftschadstoffmessungen an den Expositionstagen

Die Medianwerte und Quartile der wichtigsten Luftschadstoffkonzentrationen und anderer Umweltmerkmale, die, während der 75-minütigen Expositionen an den vier Expositionsorten gemessen wurden, sind in Tabelle 4 aufgeführt. Darüber hinaus wird in der Tabelle auch angegeben, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Expositionsstandorten bestand und, falls dies der Fall war, zwischen welchen Standorten im Einzelnen.

Die Konzentration der ultrafeinen Partikel (UFP) in #/cm³ zeigte unterschiedliche Werte an den vier Standorten, wobei die Kontrollexposition den niedrigsten Medianwert von 3162 pro cm³ und die Biomasseverbrennung den höchsten Medianwert von 24170 pro cm³ ergab. Ein ähnliches Muster wie für UFP wurde für LDSA beobachtet. Die Beziehung zwischen LDSA und UFP ist in Abbildung 12 in doppelt-logarithmischer Skala gezeigt. Sie legt nahe, dass es aufgrund der ersichtlich starken Korrelation nicht ratsam gewesen wäre, beide Variablen in Regressionsanalysen gleichzeitig zu verwenden.

	Kontrolle	Städtischer Hintergrund	Bundesstraße	Biomasseverbrennung	p-Wert
UFP [$\#/cm^3$] ^{1 2 3 4 5}	3162 (2635; 4242)	6497 (4297; 7359)	15932 (10934; 20173)	24170 (13465; 35061)	<0,001
LDSA [$\mu m^2/cm^3$] ^{2 3 4 5 6}	12,1 (8,8; 14,8)	14,4 (10,8; 16,9)	26,5 (17,3; 32,5)	53,0 (39,9; 98,8)	<0,001
PM _{2.5} [$\mu g/m^3$] ^{4 5}	4,7 (2,9; 7,3)	3,6 (2,2; 5,3)	5,6 (4,4; 6,9)	5,9 (4,0; 8,3)	0,009
PM ₁₀ [$\mu g/m^3$] ^{4 5}	9,6 (5,7; 15,4)	6,0 (4,8; 8,3)	10,2 (7,2; 17,8)	13,3 (8,3; 18,1)	0,001
NO ₂ [ppb] ^{2 6}	5,5 (1,3; 12,6)	7,7 (2,1; 22,6)	14,4 (5,7; 27,8)	7,8 (1,8; 11,9)	0,015
O ₃ [ppb] ^{2 4 6}	29,5 (12,6; 41,9)	28,4 (11,4; 33,3)	17,0 (5,4; 27,7)	26,2 (18,2; 36,1)	0,015
Temperatur [°C]	17,9 (11,7; 23,2)	20,4 (14,2; 23,8)	21,8 (17,5; 25,8)	20,5 (18,9; 22,0)	0,246
absolute Feuchtigkeit [g/m^3]	9,4 (7,6; 11,2)	8,9 (7,7; 10,7)	8,9 (7,3; 10,1)	9,2 (7,8; 10,4)	0,852
Ratio UFP / PM _{2.5} ^{1 2 3 5}	654 (449; 1056)	1713 (985; 3742)	2576 (1827; 4308)	4308 (2214; 5985)	<0,001
Ratio UFP / PM ₁₀ ^{1 2 3 5}	372 (234; 557)	999 (494; 1536)	1317 (966; 1913)	1922 (1122; 2715)	<0,001
BC [ng/m^3] ^{2 3 4 5 6}	331,5 (29,7; 520,9)	464,6 (258,1; 632,8)	1933,8 (1435,8; 2624,3)	4570,3 (3271,8; 8920,2)	<0,001
UVPM [ng/m^3] ^{3 5 6}	360,44 (283,6; 535,6)	499,64 (356,2; 691,9)	1919,05 (1220,3; 2921,8)	11666,64 (7689,8; 22119,3)	<0,001

Tabelle 4: Umweltexpositionsbedingungen mit Medianwerten und Quartilen von allen Studienteilnehmern, basierend auf den Medianwerten der 75-minütigen Expositionszeiträume.

Vergleiche zwischen den Expositionen erfolgten mit dem nicht-parametrischen Kruskal-Wallis-Test, mit post hoc-Vergleichen nach Mann-Whitney und der Benjamini-Hochberg-Methode.

¹ Kontroll-Exposition vs. städtischer Hintergrund p < 0,05, ² Kontroll-Exposition vs. Bundesstraße p < 0,05. ³ Kontroll-Exposition vs. Biomasseverbrennung p < 0,05, ⁴ Städtischer Hintergrund vs. Bundesstraße p < 0,05, ⁵ Städtischer Hintergrund vs. Biomasseverbrennung p < 0,05. ⁶ Bundesstraße vs. Biomasseverbrennung p < 0,05. UFP = ultrafeine Partikel, LDSA = lungengängige Oberfläche der Partikel (lung-deposited surface area), PM = Feinstaub (particulate matter), NO₂ = Stickstoffdioxid, O₃ = Ozon, BC= Black carbon, UVPM = Ultraviolett-absorbierende Partikel. Die Darstellung wurde reproduziert mit Genehmigung von Springer Nature (111).

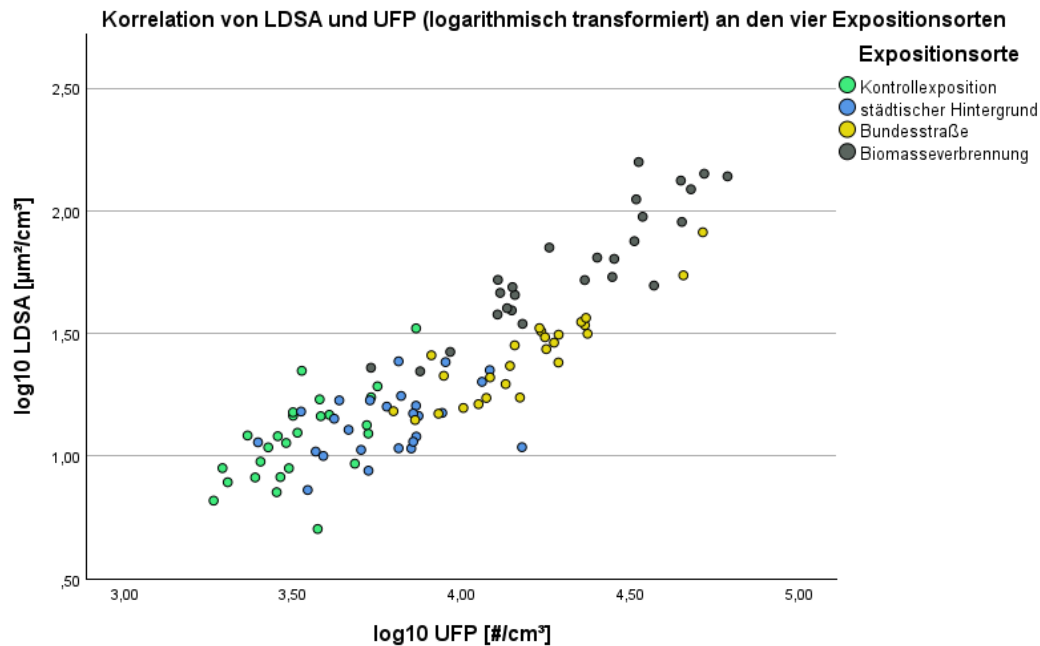


Abbildung 12: Streudiagramm der logarithmisch transformierten Medianwerte von LDSA [$\mu g/m^3$] und UFP [$\#/cm^3$] an den vier Expositionsorten.

Zwischen den logarithmisch transformierten Schadstoffkonzentrationen von UFP und LDSA bestand eine starke positive Korrelation (siehe die folgenden Analysen). UFP = ultrafeine Partikel, LDSA = lungengängige Oberfläche der Partikel (lung-deposited surface area).

Bei der Kontrollexposition ergaben sich mittlere Konzentrationen von $9,6 \mu g/m^3$ für PM_{10} und $4,7 \mu g/m^3$ für $PM_{2,5}$, während die Konzentrationen im städtischen Hintergrund $6,0 \mu g/m^3$ bzw. $3,6 \mu g/m^3$ betrugen. An der Bundesstraße wurden mittlere PM_{10} -Konzentrationen von $10,2 \mu g/m^3$ und $PM_{2,5}$ -Konzentrationen von $5,6 \mu g/m^3$ beobachtet, während die Biomasseverbrennung die höchsten Werte von $13,3 \mu g/m^3$ für PM_{10} und $5,9 \mu g/m^3$ für $PM_{2,5}$ aufwies. Damit war sichergestellt, dass auch in Hinsicht auf PM_{10} und $PM_{2,5}$ ein gewisser Variationsbereich abgedeckt wurde und somit aus statistischer Sicht die Möglichkeit bestand, Effekte dieser beiden Luftschadstoffe zu detektieren.

Da die UFP-Exposition am Kontrollstandort am niedrigsten lag und an der Bundesstraße und insbesondere bei der Biomasseverbrennung am höchsten war, während die Unterschiede zwischen Bundesstraße und Biomasseverbrennung in Bezug auf $PM_{2,5}$ und PM_{10} viel geringer ausfielen, wurden die geplanten Muster der Expositionsszenarien in Hinsicht auf Partikel im Prinzip eingehalten. Allerdings bestanden eine erhebliche Variation innerhalb der einzelnen Standorte sowie eine starke Überlappung zwischen den Standorten. Diese Phänomene waren vorab in Rechnung gestellt worden, da es unrealistisch gewesen wäre, allein schon in Anbetracht variabler Witterungsbedingungen konstante Expositionswerte zu erwarten. Dies war der Hauptgrund, warum – mit relativ hohem Aufwand – prospektiv die tatsächlichen Konzentrationen der wesentlichen Luftschadstoffe während

der Expositionen kontinuierlich gemessen wurden. Die Vorgehensweise erlaubte es, statistische Analysen mit den individuell gemessenen Schadstoffkonzentrationen durchzuführen und somit eine wesentlich höhere statistische Teststärke zu erzielen, als dies durch den bloßen Vergleich der vier Standorte möglich war.

Neben den Partikeln waren die gasförmigen Schadstoffe von Interesse. Die höchste NO_2 -Konzentration, die im Median 14,4 ppb betrug, wurde an der Bundesstraße gemessen, während die Konzentrationen im städtischen Hintergrund (7,7 ppb) sowie bei der Kontrollexposition (5,5 ppb) und Biomasseverbrennung (7,8 ppb) niedriger lagen. Somit war auch in dieser Hinsicht eine Variation gegeben, die es aus statistischer Sicht erlaubte, mögliche Assoziationen zu detektieren. Die medianen Konzentrationen von O_3 waren ebenfalls an drei Standorten ähnlich (29,5 ppb bei der Kontrollexposition, 28,4 ppb im städtischen Hintergrund, 26,2 ppb bei der Biomasseverbrennung), während die Bundesstraße, wie erwartet, die niedrigste mediane Konzentration von 17,0 ppb aufwies. Erneut gab es also in dieser Hinsicht eine gewisse Variation. Zugleich korrelierten, wie in Abbildung 13 gezeigt, die NO_2 - mit den O_3 -Werten, wie das aufgrund der Entstehung von Ozon zu erwarten ist, das – neben anderen Mechanismen – zu dem NO bzw. dem NO_2 der Umgebungsluft in positiver bzw. negativer Beziehung steht. Obgleich die Korrelation nicht sehr stark war, wies sie darauf hin, dass es nicht ratsam war, NO_2 und O_3 gleichzeitig als Prädiktoren in Regressionsmodellen zu verwenden.

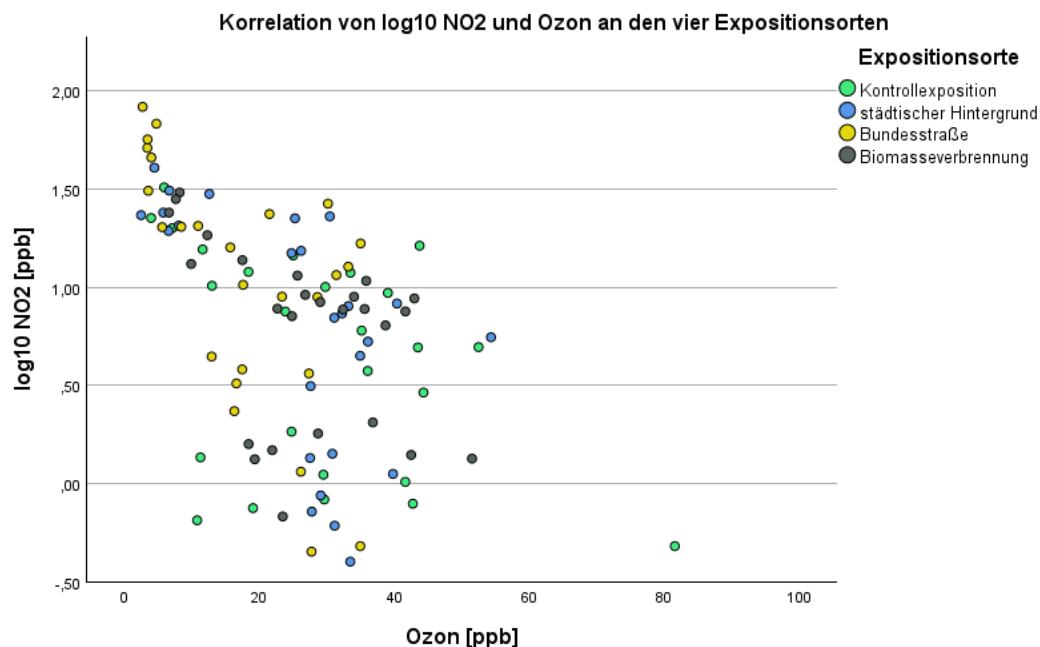


Abbildung 13: Streudiagramm des logarithmisch transformierten Medianwertes NO_2 [ppb] und des Medianwertes Ozon [ppb] an den vier Expositionsorten.

Zwischen den beiden gasförmigen Schadstoffen NO_2 (logarithmisch transformiert) und Ozon bestand eine negative Korrelation. NO_2 = Stickstoffmonoxid.

Die Temperatur lag bei den Kontrollexpositionen mit einem Medianwert von 17,9°C am niedrigsten, während sie an den anderen Expositionsorten im Median zwischen 20,4 und 21,8°C betrug. Die Werte der absoluten Luftfeuchtigkeit reichten im Median von 8,9 g/m³ (Bundesstraße) bis 9,4 g/m³ (Kontrollexposition), unterschieden sich also nur gering.

Die Konzentration von Black Carbon (BC) in ng/m³ zeigte einen ähnlichen Trend wie die von UFP. Es fand sich ein Anstieg von der Kontrollexposition bis zur Biomasseverbrennung. Die niedrigsten Medianwerte wurden an der Kontrollexposition mit 331,5 ng/m³ gemessen, die höchsten bei der Biomasseverbrennung mit 4570,3 ng/m³. Die medianen Konzentrationen lagen bei 464,6 ng/m³ im städtischen Hintergrund und bei 1933,8 ng/m³ an der Bundesstraße. An sechs Expositionsterminen (Kontrolle = 5, städtischer Hintergrund = 1) lagen nach Probennahme die BC-Werte unter der Nachweisgrenze von 30 ng/m³, an deren Stelle wurde die Hälfte der Nachweisgrenze als numerischer Wert eingesetzt. Die BC-Werte korrelierten stark mit denen der UFP (Spearman $r = 0,834$, $p < 0,001$). Aus diesem Grund sowie der fehlenden Werte wegen wurden sie bei den Regressionsanalysen nicht verwendet.

Ein ähnlicher Trend wie bei BC und UFP wurde auch für UVPM festgestellt. Die niedrigste Konzentration wurde in den Kontrollexpositionen mit 360,44 ng/m³ gemessen, gefolgt vom städtischen Hintergrund mit 499,64 ng/m³. Ein deutlicher Anstieg der Konzentration war an der Bundesstraße zu verzeichnen (1919,05 ng/m³), und die höchste Konzentration trat bei der Biomasseverbrennung mit 11666,64 ng/m³ auf. Auch hier bestand eine starke Korrelation mit BC (Spearman $r = 0,955$, $p < 0,001$) sowie mit UFP (Spearman $r = 0,816$, $p < 0,001$), so dass diese Messgrößen in den Regressionsanalysen nicht verwendet wurden.

Um den relativen Anteil der ultrafeinen Partikel zu quantifizieren, wurden Quotienten zu den Mengen der feinen Partikel berechnet, d.h. UFP/PM_{2,5} und UFP/PM₁₀. Als Ausdruck der oben geschilderten relativen Unterschiede zwischen den Orten ließ sich für UFP/PM_{2,5} und UFP/PM₁₀ eine aufsteigende Tendenz an den vier Expositionsorten beobachten. Die kleinsten Quotienten von im Median 654 (UFP/PM_{2,5}) bzw. 372 (UFP/PM₁₀) wurden für die Kontrollexposition beobachtet, gefolgt von 1713 (UFP/PM_{2,5}) bzw. 999 (UFP/PM₁₀) am städtischen Hintergrund, sowie 2576 (UFP/PM_{2,5}) bzw. 1317 (UFP/PM₁₀) an der Bundesstraße. Die höchsten Quotienten von im Median 4308 für UFP/PM_{2,5} und 1922 für UFP/PM₁₀ wurden für die Biomasseverbrennung ermittelt. Die Tatsache, dass die Quotienten unterschiedlich ausfielen, unterstrich, dass die Konzentrationen nicht über alle Orte einander proportional waren und somit aus statistischer Sicht vermutlich die Möglichkeit gegeben war, Effekte der verschiedenen Arten von Partikeln im Sinne der UFP, PM_{2,5} und PM₁₀ voneinander zu trennen.

Für die Regressionsanalysen, die mit einem Satz von Luftschadstoffen als Prädiktoren erfolgen sollten, war es wichtig, ihre wechselseitige Korrelation festzustellen, da diese vermittels einer möglichen Kollinearität und entsprechenden Varianzinflation erheblichen Einfluss auf die Verlässlichkeit der statistischen Schätzungen haben konnte. In der Tat waren einige der Konzentrationen von Partikeln und gasförmigen Luftschadstoffen stark miteinander korreliert. Dies galt, wie teils bereits erwähnt, für UFP und LDSA (Spearman $r = 0,877$, $p < 0,001$), ferner für PM_{10} und $PM_{2.5}$ (Spearman $r = 0,870$, $p < 0,001$), sowie für Ozon und NO_2 (Spearman $r = -0,565$, $p < 0,001$).

Um diese Zusammenhänge besser zu verstehen, wurde eine explorative Faktorenanalyse gemäß Hauptkomponentenansatz mit den genannten sechs Variablen herangezogen. Hierbei wurden für alle Variablen mit Ausnahme von Ozon logarithmierte Werte verwendet, um näherungsweise symmetrische Verteilungen zu erzielen; das qualitative Ergebnis hing jedoch nicht von dieser Transformation ab. Die Faktorenanalyse ergab entsprechend den bereits genannten drei Paaren von Luftschadstoffkomponenten drei Faktoren, auf welche immerhin 89 % der Varianz entfielen. Die Zuordnung der drei Paare UPF/LDSA, $PM_{10}/PM_{2.5}$ und NO_2/O_3 zu ihrem jeweiligen Faktor war gemäß den Faktorladungen sehr klar. Dieses Ergebnis hatte Konsequenzen für die geplanten multivariablen Regressionsanalysen, indem es unterstrich, dass diese mit jeweils nur einer der Variablen aus jedem Paar korrelierter Schadstoff-Variablen durchgeführt werden sollten.

3.3 Ergebnisse der medizinischen Untersuchungen

Die Studienteilnehmer wurden nach erfolgreichem Einschluss in die Studie an den vier unterschiedlichen Expositionsorten exponiert. Die Zuteilung zu den einzelnen Orten erfolgte gemäß einem vorab erstellten Randomisierungsplan, um die Validität der Ergebnisse zu gewährleisten. Dabei wurde die Reihenfolge der Expositionen für jeden Teilnehmer individuell festgelegt. Eine Übersicht der anthropometrischen Daten der einzelnen Studienteilnehmer, die am Voruntersuchungstermin erhoben wurden, sowie die jeweilige Reihenfolge der Expositionstermine sind in Tabelle 5 dargestellt.

	Anthropometrische Daten der Studienteilnehmer					Reihenfolge der Expositionstermine			
	Geschlecht	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m²]	Kontrollexposition	städtischer Hintergrund	Bundesstraße	Biomasseverbrennung
1	männlich	34	1,93	82,0	22,01	4	1	2	3
2	weiblich	23	1,68	58,7	20,80	3	2	1	4
3	männlich	22	1,87	69,4	19,85	4	1	2	3
4	männlich	27	1,88	81,0	22,92	2	3	1	4
5	männlich	30	1,86	77,5	22,40	1	2	3	4
6	weiblich	29	1,81	63,6	19,41	1	3	4	2
7	weiblich	28	1,65	62,4	22,92	4	2	1	3
8	männlich	29	1,69	67,6	23,67	1	4	2	3
9	männlich	29	1,83	81,5	24,34	1	2	4	3
10	weiblich	27	1,74	60,8	20,08	2	1	3	4
11	männlich	30	1,85	95,9	28,02	2	1	4	3
12	weiblich	28	1,73	66,3	22,15	4	1	3	2
13	weiblich	25	1,70	67,1	23,22	4	3	1	2
14	weiblich	37	1,75	87,4	28,54	2	3	4	1
15	männlich	37	1,67	61,4	22,02	3	4	1	2
16	weiblich	29	1,62	49,6	18,90	2	4	3	1
17	weiblich	27	1,71	73,0	25,11	4	3	2	1
18	weiblich	23	1,74	73,2	24,18	1	3	2	4
19	männlich	22	1,92	84,6	22,95	2	4	1	3
20	männlich	24	1,92	80,0	21,70	1	4	3	2
21	männlich	36	1,79	70,1	21,88	3	4	2	1
22	weiblich	24	1,76	71,5	23,08	3	1	4	2
23	weiblich	25	1,81	69,4	21,18	4	2	3	1
24	männlich	24	1,74	67,8	22,39	3	1	2	4
25	weiblich	27	1,64	61,5	22,87	3	2	1	4
26	männlich	35	1,67	51,1	18,32	3	2	4	1

Tabelle 5: Übersicht über die anthropometrischen Daten der in die Studie eingeschlossenen Teilnehmer sowie die randomisierte Reihenfolge der Expositionstermine.

Die erhobenen Daten umfassen Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und BMI der Teilnehmer, die während des Voruntersuchungstermins erfasst wurden. Die Expositionstermine wurden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. BMI = Body-Mass-Index

3.3.1 Vergleich der physiologischen Outcomes zwischen den vier Standorten

Tabelle 6 zeigt drei Arten statistischer Vergleiche. Als erstes wurde geprüft, ob die Ausgangswerte der physiologischen Messgrößen der Studienteilnehmer vor jeder der vier Expositionen unterschiedlich waren. Hierzu wurden nichtparametrische Varianzanalysen für verbundene Stichproben nach Friedman verwendet (siehe dazu die p-Werte in der zweitletzten Spalte in Tabelle 6). Keiner der Lungenfunktions- und Herz-Kreislauf-Parameter wies statistisch signifikante Unterschiede der Ausgangswerte zwischen den vier Expositionen auf. Daher war die Annahme gerechtfertigt, dass sich die Probanden in ähnlichen Ausgangszuständen von Exposition zu Exposition befanden und die Expositionen in dieser Hinsicht vergleichbar waren.

Im nächsten Schritt wurden die physiologischen Antworten als prozentuale Änderungen ($\Delta\%$) der Werte nach Exposition gegenüber denen vor Exposition dargestellt und zusammen mit ihren Quartilen für jedes der vier Expositionsszenarien in Tabelle 6, (letzte Spalte) aufgeführt. Der Vergleich dieser prozentualen Änderungen ($\Delta\%$) der Ergebnismaße zwischen den vier Expositionsstandorte erfolgte ebenfalls mit einer nichtparametrischen Varianzanalyse für abhängige Stichproben nach Friedman. In keiner der physiologischen Messgrößen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den vier Standorten. Die entsprechenden p-Werte sind in der letzten Spalte in Tabelle 6 angegeben. Damit bestanden aus statistischer Sicht keine signifikanten Unterschiede der Reaktion in Abhängigkeit von den vier Szenarien.

Drittens wurde geprüft, ob innerhalb jeder Exposition signifikante Veränderungen auftraten, indem die Werte vor und nach Exposition mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für gepaarte Stichproben verglichen wurden. Dies war bei einer Reihe von Messgrößen und Expositionen der Fall und ist in Tabelle 6 durch Sternsymbole (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) an den jeweiligen Klammern, die die Quartile anzeigen, gekennzeichnet. Diese Veränderungen könnten theoretisch durch Luftschadstoffe verursacht werden, aber auch auf andere Faktoren zurückzuführen sein, einschließlich messtechnischer Einflüsse (z. B. inhaliertes CO bei der Diffusionsmessung), zirkadianer Schwankungen oder der Auswirkung leichter körperlicher Belastung. Die entscheidende Frage war jedoch, ob sich die gemessenen Unterschiede vor und nach Exposition zwischen den vier Standorten unterschieden, die unterschiedliche Schadstoffkonzentrationen und -muster aufwiesen, insbesondere bei UFP, und dies ist im zweiten der aufgeführten Vergleiche geleistet.

Outcome	Kontrollexposition	städtischer Hintergrund	Bundesstraße	Biomasseverbrennung	p-Wert für Vorher-Werte	p-Wert für Δ zwischen
Δ FEV ₁ [%]	0,69 (-1,15; 2,48)	1,45 (0,22; 3,07)***	0,74 (0,00; 1,95)*	1,60 (-0,71; 3,43)*	0,585	0,351
Δ FVC [%]	-0,07 (-1,91; 1,16)	0,00 (-2,55; 1,66)	-1,35 (-2,92; 1,04)	-0,63 (-2,10; 1,92)	0,580	0,606
Δ FEV ₁ / FVC [%]	0,66 (-1,21; 2,36)	2,22 (-0,27; 4,09)***	1,72 (0,71; 3,27)**	1,77 (-0,67; 3,62)**	0,461	0,565
Δ DLCO [%]	-4,14 (-6,89; 0,33)**	-4,81 (-9,90; 0,00)**	-3,69 (-7,07; -1,04)**	-7,11 (-9,10; -1,49)***	0,256	0,158
Δ DLNO [%]	-2,07 (-4,81; 2,35)	-5,08 (-6,47; -0,48)**	-3,88 (-5,76; -0,00)**	-5,51 (-7,50; -2,13)***	0,616	0,155
Δ KCO [%]	-2,98 (-5,32; -0,57)***	-3,18 (-6,64; -1,07)***	-1,29 (-5,25; 1,19)	-4,28 (-5,61; 1,31)**	0,149	0,567
Δ KNO [%]	-1,32 (-4,61; -0,03)**	-3,30 (-5,64; -0,67)***	-3,05 (-5,76; 0,81)*	-3,81 (-5,62; -0,84)***	0,738	0,611
Δ AV [%]	0,17 (-1,97; 2,73)	-0,36 (-2,61; 1,94)	-0,38 (-3,42; 0,86)	-1,70 (-2,47; -0,17)*	0,192	0,229
Δ FeNO [%]	6,00 (-7,44; 28,61)	0,00 (-21,63; 17,78)	0,00 (-13,82; 21,73)	5,20 (-12,32; 26,23)	0,827	0,499
Δ systolischer Blutdruck [%]	-6,53 (-10,06; -3,22)***	-3,74 (-8,19; 0,74)*	-5,01 (-9,83; 0,63)**	-3,88 (-8,17; 4,93)	0,103	0,277
Δ diastolischer Blutdruck [%]	-1,85 (-8,35; 3,23)	-4,32 (-8,26; 2,65)*	-1,90 (-6,17; 1,52)	-1,33 (-5,18; 1,73)	0,163	0,626
Δ Herzfrequenz [%]	0,00 (-12,55; 10,05)	-3,36 (-11,54; 5,48)	-4,33 (-11,81; 8,19)	-8,70 (-18,93; 1,92)**	0,231	0,275
Δ RHI [%]	12,89 (-1,07; 36,40)*	14,80 (-3,82; 41,15)*	18,27 (5,61; 46,62)*	16,91 (-1,63; 47,16)**	0,143	0,909

Tabelle 6: Prozentuale Veränderungen der Lungenfunktions- sowie der kardiovaskulären Ergebnisparameter über die 75-minütigen Expositionszeiträume (nach minus vor).

Angegeben sind Medianwerte und Quartile (in Klammern). Drei Arten statistischer Vergleiche sind dargestellt. Erstens wurden Vergleiche der Ausgangswerte vor der Exposition mit dem nichtparametrischen Friedman-Test durchgeführt; die entsprechenden p-Werte sind in der zweitletzten Spalte angegeben. Zweitens wurde dasselbe für die prozentualen Veränderungen (Δ) der Ergebnismaße zwischen den Expositionen durchgeführt, das Ergebnis ist in der letzten Spalte dargestellt. Drittens wurden, um festzustellen, ob innerhalb einer Exposition signifikante Veränderungen auftraten, Vergleiche zwischen den Werten vor und nach der Exposition mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt, deren Ergebnisse mit * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ an den jeweiligen Klammern, die die Quartile anzeigen, gekennzeichnet. Δ = delta, FEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen in 1 s, FVC = forcierte Vitalkapazität, DLCO = Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid, DLNO = Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid, KCO = Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid, KNO = Transferkoeffizient für Stickstoffmonoxid, AV = Alveolarvolumen, FeNO = fraktioniertes ausgeatmetes Stickstoffmonoxid, RHI = reaktiver Hyperämie-Index. Die Darstellung wurde reproduziert mit Genehmigung von Springer Nature (111).

3.3.2 Vergleich der Symptome zwischen den vier Standorten

Analog den physiologischen Messgrößen wurden die Symptome der Studienteilnehmer vor und nach den vier Expositionen erfasst. Darüber hinaus wurden bestimmte Symptome nur nach den Expositionen erfragt, da die Abfragen davor keine Relevanz hatten oder keinen Sinn ergaben. Alle Werte wurden quantitativ auf einer Skala von 0 bis 100 erfasst, weshalb die gleichen nichtparametrischen statistischen Verfahren wie bei den physiologischen Messgrößen angewendet werden konnten.

Die Symptome zeigten vor den Expositionen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den vier Szenarien. Ferner ergab der Vergleich der Werte nach versus vor Exposition, dass bei keinem der Szenarien signifikante irritative Symptome der oberen oder unteren Atemwege, der Nase oder der Haut auftraten. Allerdings wurden vereinzelt Kopfschmerzen, Halskratzen, Schwindel sowie Augensymptome beobachtet. Eine detaillierte Übersicht dieser Symptome, einschließlich der Expositionen, bei denen sie auftraten, ist in Tabelle 7 gegeben.

Im Vergleich zur Kontrollexposition und dem städtischen Hintergrund war die Zunahme der Kopfschmerzen nach der Exposition an der Bundesstraße und bei der Biomasseverbrennung signifikant stärker ($p < 0,001$ für beide Orte; Tabelle 7, siehe Abbildung 14A). Ähnlich zeigte sich bei dem zusammengefassten Symptom brennender, juckender und müder Augen, dass die Veränderung nach der Exposition zur Biomasseverbrennung signifikant ($p < 0,001$, Tabelle 7) größer war als an den anderen drei Standorten (siehe Abbildung 14B). Es ist jedoch zu beachten, dass die Werte im Vergleich zum gesamten VAS-Bereich von 1-100 weiterhin klein oder sehr klein ausfielen.

Auch einzelne Symptome der Augen wiesen signifikante Veränderungen auf, insbesondere für Augenbrennen ($p < 0,001$), das vor allem nach der Biomasseverbrennung berichtet wurden. Auch die Trockenheit der Augen ($p < 0,001$) und „müde“ Augen ($p = 0,023$) zeigten signifikante Veränderungen nach der Exposition. Die Trockenheit der Augen trat hauptsächlich nach der Biomasseverbrennung auf, allerdings war nach Anwendung der Benjamini-Hochberg-Korrektur keine eindeutige Zuordnung der „müden“ Augen zu den einzelnen Expositionsorten mehr möglich. Auch die Symptome Kratzen im Hals ($p = 0,002$) sowie Schwindel ($p = 0,024$) zeigten signifikante Veränderungen. Nach der Anwendung der Benjamini-Hochberg-Korrektur konnte allerdings keine klare Zuordnung mehr getroffen werden, welche konkreten Expositionsorte mit den signifikanten Veränderungen dieser Symptome in Verbindung standen.

	Kontroll- exposition	städtischer Hintergrund	Bundes- straße	Biomasse- verbrennung	p-Wert
Δ Trockener Husten	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (-1; 0)	0,258
Δ „Kratzen“ im Hals	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 2)	0 (0; 10)	0,002
Δ Schluckbeschwerden	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,499
Δ Husten mit Auswurf	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,379
Δ pfeif./brumm. Atemgeräusch	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,603
Δ Engegefühl in der Brust	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,297
Δ Atemnot	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,096
Δ Niesreiz	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,563
Δ Fließschnupfen	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,414
Δ Stockschn. (verstopfte Nase)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,861
Δ Brennen in der Nase	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,075
Δ Jucken in der Nase	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,99
Δ Kopfschmerzen ^{2 3 4 5}	0 (0; 0)	0 (0; 3)	9 (0; 16)	7 (0; 15)	<0,001
Δ Schwindelgefühl	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,024
Δ Kreislaufstörung	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,392
Δ Übelkeit	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,148
Δ Brennen der Augen ^{3 5}	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0 (0; 6)	<0,001
Δ Trockenheit der Augen ^{1 5}	0 (0; 0)	0 (-1; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 11)	<0,001
Δ „Müde“ Augen	0 (-5; 0)	0 (0; 2)	0 (-1; 9)	0 (0; 9)	0,023
Δ Jucken der Augen	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,214
Δ Augensymptome ^{2 3 5}	0 (-8; 0)	0 (-4; 2)	0 (0; 15)	6 (0; 23)	<0,001
Δ Juckreiz der Haut	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,261
Δ Hautausschlag	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,392
Nur nach Exposition					
Wohlbefinden am Expositionsort ^{2 3 4 5 6}	100 (78; 100)	80 (74; 91)	47 (35; 65)	69 (56; 85)	<0,001
Wahrnehmung von Geruch am Expositionsort ^{3 4 5 6}	14 (0; 53)	4 (0; 15)	42 (20; 69)	88 (75; 100)	<0,001
Geruchsbelästigung durch Exposition ^{2 3 4 5}	0 (0; 0)	0 (0; 0)	45 (8; 61)	45 (27; 67)	<0,001
Beeinträcht. d. Wohlbefindens durch Umgebung ^{2 3 4 5}	0 (0; 0)	0 (0; 5)	47 (18; 59)	31 (0; 57)	<0,001

Tabelle 7: Veränderungen der Symptome (post-pre) angegeben als Mediane und Quartile (in Klammern) für die vier Expositionsorte.

Wohlbefinden, dessen Beeinträchtigung durch die Umgebung, Wahrnehmung von Geruch und Geruchsbelästigung am Expositionsort wurden als absolute Werte angegeben, die unmittelbar nach der Exposition berichtet wurden. Alle Symptome wurden auf visuellen Analogskalen von 0-100 mm bewertet. Die p-Werte beziehen sich auf die Änderungen während Exposition und wurden zwischen den vier Standorten mit dem nichtparametrischen Friedman-Test für abhängige Stichproben verglichen. Hierbei erfolgten *post hoc*-Vergleiche mittels Wilcoxon-Tests und der Benjamini-Hochberg-Methode.

¹ Kontrollexposition vs. städtischer Hintergrund $p < 0.05$, ² Kontrollexposition vs. Bundesstraße $p < 0.05$,

³ Kontrollexposition vs. Biomasseverbrennung $p < 0.05$, ⁴ städtischer Hintergrund vs. Bundesstraße

$p < 0.05$, ⁵ städtischer Hintergrund vs. Biomasseverbrennung $p < 0.05$. ⁶ Bundesstraße vs. Biomasse-

verbrennung $p < 0.05$. Die Augensymptome wurden zusammengefasst aus den Symptomen Brennen der Augen, „müde“ Augen und Jucken der Augen. Die Darstellung wurde reproduziert mit Genehmigung von Springer Nature (111).

Die Symptome, die nur nach den Expositionen erfasst wurden, zeigten ebenfalls Unterschiede (siehe Tabelle 7). Hierbei ist jedoch die Polung der Skalen zu beachten. Für das Wohlbefinden am Expositionsort gaben die Teilnehmer hohe Werte für die Kontrollexposition (VAS = 100) an, was darauf hindeutet, dass diese Exposition als „äußerst gut“ empfunden wurde. Auch der städtische Hintergrund erhielt mit einem VAS von 80 eine positive Bewertung, wenn auch in geringerem Maße als die Kontrollexposition. Die berichteten Beeinträchtigungen des Wohlbefindens an diesen beiden Orten waren gering (beide VAS-Werte = 0).

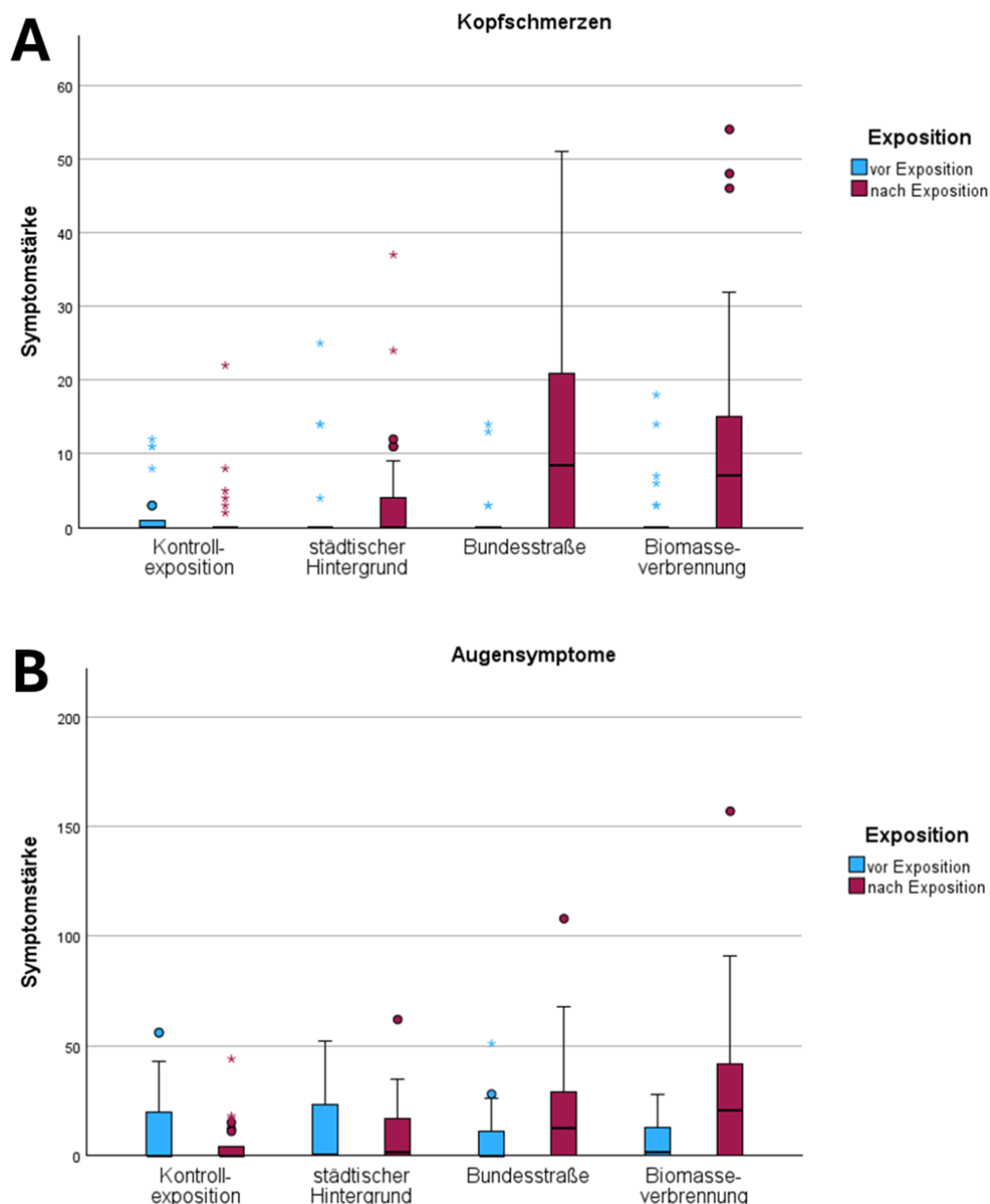


Abbildung 14: Boxplot von den Augensymptomen und Kopfschmerzen im Vergleich zu vor und nach der Exposition an den vier unterschiedlichen Expositionsorten.

Werte vor der Exposition (blau) und nach der Exposition (rot) sind gezeigt, sowie obere 75% (Balken) und 90%-Perzentile (Strich) sowie Ausreißer. Die unteren Werte sind nicht sichtbar, da sie mit den Medianen auf der x-Achse liegen.

Im Vergleich dazu wurde das Wohlbefinden an der Bundesstraße unter allen Expositionsorten am niedrigsten und schlechtesten bewertet, mit einem medianen VAS-Wert von 47, und somit als am schlechtesten empfunden. Der mediane VAS-Wert für das Wohlbefinden an der Biomasseverbrennung betrug 69. Die Studienteilnehmer gaben an, sich an der Bundesstraße und bei der Biomasseverbrennung am meisten in ihrem Wohlbefinden beeinträchtigt gefühlt zu haben, und zwar an der Bundesstraße noch deutlicher als bei der Biomasseverbrennung. Der mediane VAS-Wert an der Bundesstraße lag bei 47, wobei ein höherer Wert eine stärkere Beeinträchtigung anzeigt. Der mediane VAS-Wert für die Biomasseverbrennung betrug 31 und zeigte somit eine geringere Beeinträchtigung als an der Bundesstraße.

Darüber hinaus berichteten die Probanden an allen Expositionsorten über wahrgenommene Gerüche, deren Intensität je nach Ort variierte. Am stärksten wurde der Geruch bei der Biomasseverbrennung (medianer VAS = 88) und an der Bundesstraße (VAS = 42) wahrgenommen. Bei der Kontrollexposition (VAS = 14) und dem städtischen Hintergrund (VAS = 4) war der Geruch deutlich schwächer und wurde kaum oder gar nicht wahrgenommen. Die Teilnehmer gaben an, sich durch den Geruch an der Bundesstraße (VAS = 45) und bei der Biomasseverbrennung (VAS = 45) belastigt gefühlt zu haben. Für die beiden anderen Standorte, die Kontrollexposition (VAS = 0) und den städtischen Hintergrund (VAS = 0), wurde hingegen keine Belästigung durch Gerüche angegeben.

3.3.3 EKG-Auswertung

Ein EKG wurde während des gesamten Untersuchungszeitraumes aufgezeichnet, d.h. von Beginn der Messungen vor Exposition bis zum Ende der Messungen nach Exposition. In der vorliegenden Arbeit werden jedoch nur die mittleren Vor-Werte mit den mittleren Nach-Werten verglichen, da die aufwendige, zeitlich hochaufgelöste Analyse der Daten während der Expositionen mit intermittierender Belastung separat erfolgen soll. Geplant sind Analysen, bei denen nicht nur zwischen Ruhe und leichter körperlicher Belastung unterschieden wird, sondern die gesamte zeitliche Dynamik der Herzaktivität erfasst wird. Dazu, speziell dem Auslesen und Aufbereiten der Daten, bedarf es externer Unterstützung, die zum Zeitpunkt der Abfassung dieser Arbeit aus organisatorischen Gründen nicht verfügbar war. Eine Übersicht der mittleren Werte verschiedener EKG-Parameter in der Vor- und Nachphase ist in Tabelle 12 (Anhang D) dargestellt. Auch hier zeigte sich die Veränderung der Herzfrequenz in Übereinstimmung mit den separat gemessenen Werten, die in die vorangegangenen statistischen Analysen eingegangen sind.

3.3.4 Regressionsanalysen mit Komponenten der Luftverschmutzung

3.3.4.1 Vorauswertung

Wie im Abschnitt zur Methodik beschrieben, basierte die zweite Form der Analyse auf multiplen linearen Regressionsmodellen, bei denen die Tatsache berücksichtigt wurde, dass die Werte von UFP und weiterer Luftschadstoffe, während jeder Exposition kontinuierlich erfasst worden waren. Die Auswahl der Prädiktoren für diese Regressionsanalysen orientierte sich daran, dass einige der Schadstoffe hoch miteinander korreliert waren (siehe oben) und daher nicht gleichzeitig als Prädiktoren verwendet werden sollten. Das Ziel, Kollinearität zu vermeiden, war mit der Absicht vereinbar, so wenige Prädiktoren wie möglich zu verwenden, um die statistische Aussagekraft angesichts der begrenzten Stichprobengröße ($n = 4 \times 26$ Messungen) zu maximieren.

Auf Grundlage dieser Überlegungen erschien es angemessen, in jedes der endgültigen Modelle nur drei Luftschadstoff-Prädiktoren aufzunehmen, wobei jeweils ein Vertreter aus jeder der drei Klassen korrelierter Schadstoffe ausgewählt wurde. Für jedes Ergebnis erfolgten daher Analysen entweder mit UFP oder LDSA oder mit $PM_{2.5}$ oder PM_{10} , oder mit NO_2 oder O_3 jeweils als Tripel. Zusätzlich wurden die Temperatur und die absolute Luftfeuchte als Prädiktoren in die endgültigen Modelle aufgenommen und stets mitgeführt. Es stellte sich jedoch heraus, dass diese beiden Umweltparameter nicht mit den Ergebnissen in Verbindung standen.

Da keine der Ergebnisvariablen einen Zusammenhang mit $PM_{2.5}$ oder PM_{10} zeigte, wurde $PM_{2.5}$ als Vertreter der Nicht-UFP-Partikel für die endgültige Auswahl der Prädiktoren verwendet. Mit Ausnahme von FeNO gab es auch keine Assoziationen der Ergebnisvariablen mit NO_2 oder O_3 , weshalb NO_2 als Repräsentant für diese oxidierenden Gase ausgewählt wurde, gleichwohl erfolgte zur Kontrolle für FeNO eine Analyse mit O_3 . Da sowohl UFP als auch LDSA stark mit einigen Ergebnisgrößen korreliert waren, ließ sich *prima vista* keine Entscheidung treffen, welcher der beiden Schadstoffe in den Analysen verwendet werden sollte. Daher wurden für die Präsentation alternative Tripel-Prädiktorsätze beibehalten, die entweder UFP oder LDSA enthielten, um zu untersuchen, ob einer der beiden stärker mit speziellen Funktionsindizes verbunden war als der andere. Dieser Vergleich konnte vor allem für die Interpretation der Daten fruchtbar werden.

Die endgültigen Analysen für Spirometrie, Diffusionskapazität und kardiovaskuläre Indizes beinhalteten somit entweder UFP, $PM_{2.5}$ und NO_2 oder alternativ LDSA, $PM_{2.5}$ und NO_2 als Prädiktoren. Für FeNO wurden die Dreiergruppen UFP, $PM_{2.5}$ und NO_2 oder alternativ UFP,

PM_{2.5} und Ozon gewählt, um herauszufinden, ob NO₂ oder Ozon stärker mit den Veränderungen korrelierte und somit wahrscheinlich deren Hauptursache darstellte. Zusätzlich wurden, wie erwähnt, Temperatur und absolute Luftfeuchtigkeit als Prädiktoren in alle endgültigen Modelle aufgenommen. Bemerkt sei noch, dass diese beiden Umweltparameter niemals signifikant mit den Ergebnissen korreliert waren.

3.3.4.2 Ergebnisse der Regressionsanalysen: Lungenfunktion

Die Ergebnisse der Dreifach-Prädiktoren-Analysen sind in Tabelle 8 in Form von Regressionskoeffizienten und 95%-Konfidenzintervallen dargestellt. Die prozentualen Änderungen des alveolären Volumens (AV), das durch Helium-Verdünnung bestimmt wurde, nach versus vor Exposition hingen von der Anzahlkonzentration der UFP in der Umgebungsluft ab. Dabei nahm das AV mit zunehmender Zahl der UFP ab. Im Median betrug die Änderung -0,92 % pro 10.000/cm³ UFP (95 %-Konfidenzintervall: -1,57 bis -0,28 %). In einem alternativen Modell wurde UFP durch LDSA ersetzt, das stark mit UFP korrelierte. Entsprechend verringerte sich AV mit höheren Werten von LDSA, wobei die Änderung -0,41 % pro 10 µm/cm³ LDSA (95%-Konfidenzintervall: -0,67 bis -0,15 %) betrug. In den beiden Modellen mit UFP und LDSA waren PM_{2.5} und NO₂ als zusätzliche Prädiktoren berücksichtigt, die jedoch keine Zusammenhänge mit den Änderungen von AV zeigten, siehe Tabelle 8. Die Schätzwerte für UFP und LDSA blieben stabil auch dann, wenn PM_{2.5} und NO₂ als Prädiktoren aus den Modellen entfernt wurden. Darüber hinaus waren die einzelnen Samples der drei Regressionskoeffizienten in beiden Modellschätzungen nur schwach miteinander korreliert, was auf vernachlässigbare Multikollinearitätseffekte hinweist. Die Ergebnisse sind in Abbildung 15A sowie Abbildung 15B in Form von Streudiagrammen veranschaulicht.

Ergebnisvariable	UFP-Modell			LDSA-Modell		
	UFP	NO ₂	PM _{2.5}	LDSA	NO ₂	PM _{2.5}
	Schätzwert [95% KI]			Schätzwert [95% KI]		
Δ% Nach vs. Vor	pro 10,000 #/cm ³	pro 10 ppb	pro 10 µg/m ³	pro 10 µg/cm ³	pro 10 ppb	pro 10 µg/m ³
FEV ₁	0.11 [-0.26 bis 0.46]	0.02 [-0.33 bis 0.37]	-0.33 [-1.29 bis 0.61]	0.07 [-0.07 bis 0.21]	0.04 [-0.29 bis 0.38]	-0.38 [-1.35 bis 0.60]
FVC	0.09 [-0.39 bis 0.57]	-0.10 [-0.57 bis 0.37]	-0.67 [-1.94 bis 0.64]	0.03 [-0.15 bis 0.23]	-0.08 [-0.53 bis 0.36]	-0.64 [-1.91 bis 0.62]
FEV ₁ / FVC	0.00 [-0.47 bis 0.46]	0.17 [-0.27 bis 0.61]	0.31 [-0.92 bis 1.54]	0.03 [-0.16 bis 0.21]	0.17 [-0.27 bis 0.60]	0.26 [-1.01 bis 1.50]
DLCO	-0.73 [-1.71 bis 0.29]	0.37 [-0.58 bis 1.27]	0.68 [-1.93 bis 3.28]	-0.29 [-0.70 bis 0.12]	0.22 [-0.69 bis 1.13]	0.72 [-1.90 bis 3.36]
DLNO	-0.86 [-1.77 bis 0.05]	-0.39 [-1.22 bis 0.42]	0.89 [-1.46 bis 3.16]	-0.34 [-0.70 bis 0.03]	-0.56 [-1.35 bis 0.25]	0.90 [-1.46 bis 3.31]
KCO	0.18 [-0.71 bis 1.10]	0.15 [-0.73 bis 1.04]	-0.07 [-2.43 bis 2.26]	0.11 [-0.25 bis 0.48]	0.20 [-0.62 bis 1.05]	-0.15 [-2.56 bis 2.19]
KNO	0.03 [-0.59 bis 0.66]	-0.54 [-1.11 bis 0.05]	0.34 [-1.31 bis 1.98]	0.07 [-0.19 bis 0.32]	-0.54 [-1.10 bis 0.03]	0.21 [-1.41 bis 1.86]
AV	-0.92 [-1.57 bis -0.28]	0.15 [-0.45 bis 0.74]	0.61 [-1.12 bis 2.29]	-0.41 [-0.67 bis -0.15]	-0.03 [-0.62 bis 0.57]	0.80 [-1.00 bis 2.53]
FeNO	1.12 [-2.46 bis 4.85]	-5.40 [-9.15 bis -1.78]	-1.66 [-9.64 bis 5.51]	0.76 [-0.79 bis 2.37]	-5.19 [-8.67 bis -1.74]	-1.91 [-10.14 bis 5.31]

Tabelle 8: Schätzung der Wirkung von Umweltexposition auf Lungenergebnisparameter mit Regressionskoeffizienten und entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen (KI) in zwei verschiedenen Modellen.

Koeffizienten mit Konfidenzintervallen (KI), die nicht die Null enthalten, sind fett gedruckt. Das jeweils erste Modell umfasste UFP, NO₂ und PM_{2.5}, Temperatur und absolute Luftfeuchtigkeit, einen globalen Intercept und teilnehmerspezifische Intercepts. Das jeweils zweite Modell war ähnlich, wobei UFP durch LDSA ersetzt wurde. Die Effektschätzer für die prozentualen Änderungen sind pro 10.000 #/cm³ für UFP, pro 10 µm²/cm³ für LDSA, pro 10 ppb für NO₂ und pro 10 µg/m³ für PM_{2.5} angegeben. FEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen in 1 s, FVC = forcierte Vitalkapazität, DLCO = Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid, DLNO = Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid, KCO = Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid, KNO = Transferkoeffizient für Stickstoffmonoxid, AV = Alveolarvolumen, FeNO = fraktioniertes ausgeatmetes Stickstoffmonoxid, UFP = ultrafeine Partikel, NO₂ = Stickstoffdioxid, PM = Feinstaub (particulate matter), LDSA = lungengängige Oberfläche der Partikel (lung-deposited surface area). Die Darstellung wurde reproduziert mit Genehmigung von Springer Nature (111).

Analoge Analysen ergaben keine Hinweise auf Zusammenhänge zwischen UFP, LDSA, $PM_{2.5}$ und NO_2 und den Messgrößen FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , DLCO, DLNO, KCO und KNO. Die Werte der Regressionsparameter sind in Tabelle 8 zusammen mit ihren 95%-Konfidenzintervallen aufgeführt. Obwohl fast alle 95%-Konfidenzintervalle die Null einschließen, ist zu erkennen, dass für DLNO die 95%-Konfidenzintervalle in Bezug auf UFP und LDSA nur knapp die Null überschreiten. Ebenso schließen die 95%-Intervalle in Bezug für KNO in Bezug auf NO_2 ebenfalls nur knapp die Null ein. Diese Ergebnisse deuten auf Tendenzen der Art hin, dass die NO-Diffusionskapazität (DLNO) und der entsprechende Transferkoeffizient KCO mit Luftschadstoffen assoziiert sein könnte, was für die Interpretation der Daten von Interesse ist und daher besonders hervorgehoben wird. Um diese Tendenzen zu verdeutlichen, sind die Zusammenhänge zwischen DLNO und UFP sowie LDSA, siehe Abbildung 15C und Abbildung 16D, sowie die Zusammenhänge zwischen KNO, UFP und NO_2 in den Abbildung 15E und Abbildung 16F als Streudiagramme dargestellt. In Sensitivitätsanalysen zeigte sich, dass die zusätzliche Adjustierung für das Geschlecht keinen Einfluss auf die Effektschätzer hatte.

FeNO wurde als gasförmige Komponente gemessen, um mögliche Beeinträchtigungen der Atemwege zu erkennen, da sein Ursprung im Wesentlichen auf die Bronchien zurückgeführt werden kann. Die prozentualen Änderungen von FeNO nach versus vor Exposition hingen statistisch gesehen nicht von UFP oder LDSA ab (Tabelle 8). Sie waren jedoch mit der Konzentration von NO_2 in der Umgebungsluft assoziiert. In dem Modell, das UFP als Prädiktor beinhaltete, betrug die Änderung -5,40 % pro 10 ppb NO_2 (95 %-Konfidenzintervall: -9,15 bis -1,78 %), und in dem Modell, das LDSA als Prädiktor beinhaltete, -5,19 % pro 10 ppb NO_2 (95%-Konfidenzintervall: -8,67 bis -1,74 %). Die Regressionsparameter waren somit praktisch unabhängig vom Einschluss von UFP oder LDSA. Da NO_2 und O_3 korreliert waren und es denkbar wäre, dass auch O_3 einen Effekt auf FeNO ausübte, wurde in einer Sensitivitätsanalyse NO_2 als Prädiktor durch O_3 ersetzt. Hierbei ergab sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang von O_3 mit FeNO. Dies deutet darauf hin, dass tatsächlich NO_2 in der Umgebungsluft die maßgebliche Determinante für FeNO war. Zur Veranschaulichung sind die Zusammenhänge von FeNO mit O_3 und NO_2 in Abbildung 15G und Abbildung 15H als Streudiagramme dargestellt.

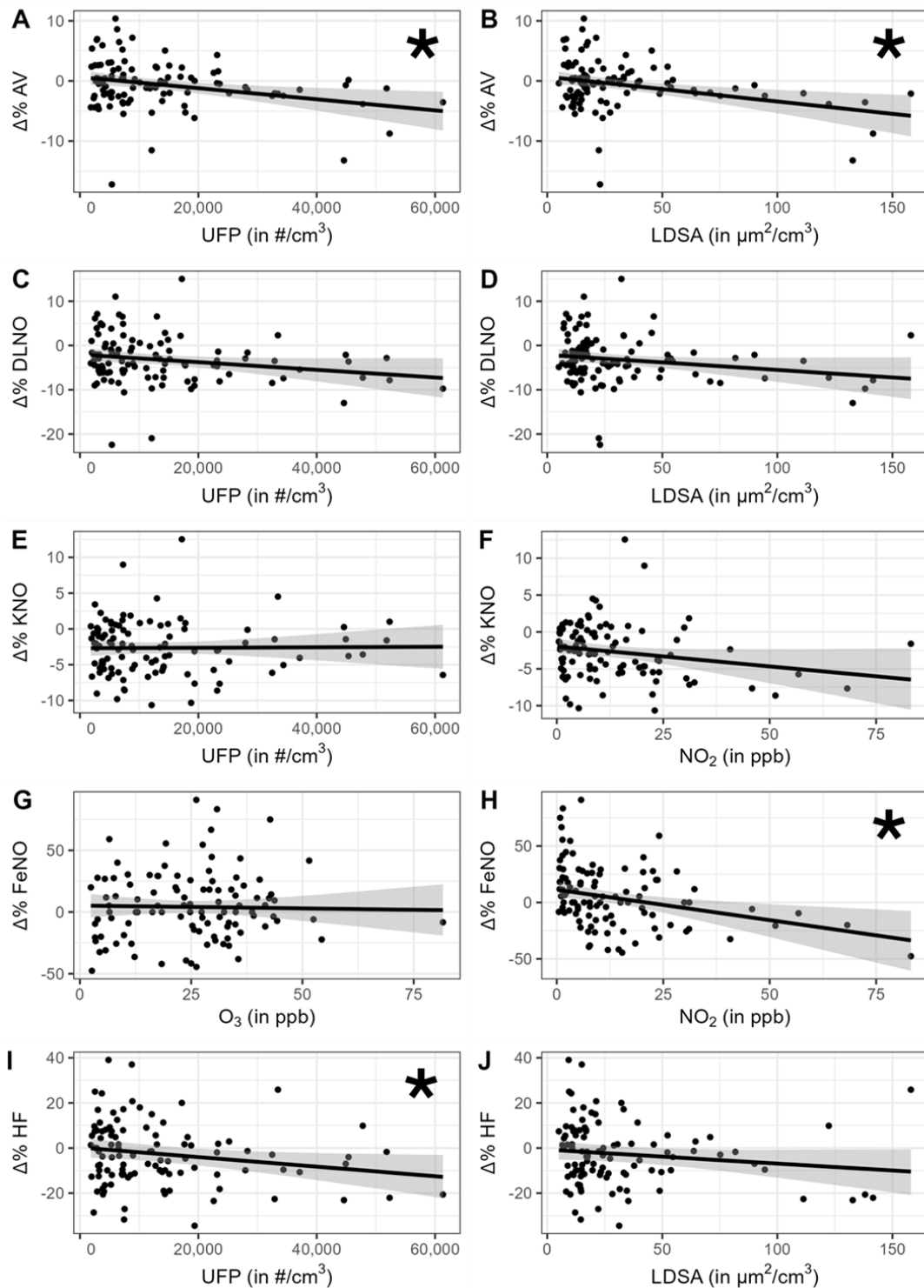


Abbildung 15: Effektgeschätzungen der Schadstoffkonzentrationen während der Exposition in Bezug auf die prozentuale Differenz der Messung nach der Exposition gegenüber der Messung vor der Exposition ($\Delta\%$) der Ergebnisvariablen, mit linearer Regressionslinie und 95%-Intervallschätzung (graue Flächen).

Die schwarzen Punkte stellen die gemessenen Werte dar. *Intervallschätzungen, die Null ausschließen, sind mit einem Stern gekennzeichnet. AV = Alveolarvolumen, DLNO = Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid, KNO = Transferkoeffizient für Stickstoffmonoxid, FeNO = fraktioniertes ausgeatmetes Stickstoffmonoxid, HF = Herzfrequenz, UFP = ultrafeine Partikel, LDSA = lungengängige Oberfläche der Partikel (lung-deposited surface area), NO_2 = Stickstoffdioxid, O_3 = Ozon. Die korrespondierenden Regressionskoeffizienten sind aus Tabelle 8 zu entnehmen. Die Darstellung wurde reproduziert mit Genehmigung von Springer Nature (111).

3.3.4.3 Kardiovaskuläre Messgrößen

Ein Zusammenhang mit den Schadstoffwerten zeigte sich auch für die Herzfrequenz, die nach der Exposition gemessen wurde. In diesem Fall bestand eine Beziehung zu UFP, mit einer Änderung von -2,12 % pro 10.000/cm³ UFP (95%-Konfidenzintervall: -4,01 bis -0,25 %), wie in Tabelle 9 dargestellt. Interessanterweise zeigte sich keine vergleichbare oder ebenso starke Beziehung zu den Werten von LDSA. Dieser Unterschied wird in Abbildung 15I sowie Abbildung 16J in Form von Streudiagrammen veranschaulicht. Der Unterschied zwischen UFP und LDSA sei besonders hervorgehoben, da er für die Interpretation der Effekte von Interesse ist.

Für den RHI sowie den diastolischen Blutdruck ergaben sich keinerlei Hinweise auf Zusammenhänge (Tabelle 9). Formal wurden auch für den systolischen Blutdruck keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt, jedoch zeigten sich zumindest Tendenzen dahingehend, dass der Blutdruck mit zunehmender Anzahlkonzentration der UFP anstieg, da der untere Grenzwert nur knapp von Null verschieden war. Die Zunahme betrug 1,24 % pro 10.000/cm³ UFP (95%-Konfidenzintervall: -0,02 bis 2,50 %). Ein ähnliches Muster wurde für LDSA beobachtet, mit einer Zunahme von 0,45 % pro 10 µm/cm³ (95%-Konfidenzintervall: -0,05 bis 0,95 %). Diese Tendenzen deuten darauf hin, dass die im Allgemeinen beobachtete Abnahme des systolischen Blutdrucks nach den Expositionen durch hohe Konzentrationen der UFP reduziert oder gar verhindert wurde.

Ergebnisvariable	UFP Modell			LDSA Modell		
	UFP	NO ₂	PM _{2.5}	LDSA	NO ₂	PM _{2.5}
	Schätzwert [95% KI]			Schätzwert [95% KI]		
Δ% Nach vs. Vor	pro 10,000 #/cm ³	pro 10 ppb	pro 10 µg/m ³	pro 10 µg/cm ³	pro 10 ppb	pro 10 µg/m ³
Systolischer BP	1.24 [-0.02 bis 2.50]	0.24 [-0.93 bis 1.41]	-1.25 [-4.56 bis 1.95]	0.45 [-0.05 bis 0.95]	0.49 [-0.68 bis 1.68]	-1.28 [-4.50 bis 1.97]
Diastolischer BP	0.03 [-1.18 bis 1.24]	0.06 [-1.04 bis 1.14]	0.13 [-2.87 bis 3.24]	-0.02 [-0.50 bis 0.45]	0.07 [-1.04 bis 1.13]	0.22 [-2.93 bis 3.23]
Herzfrequenz	-2.12 [-4.01 bis -0.25]	-0.82 [-2.72 bis 1.10]	1.35 [-3.14 bis 5.98]	-0.62 [-1.38 bis 0.13]	-1.23 [-3.12 bis 0.64]	1.09 [-3.41 bis 5.84]
RHI	-0.18 [-5.10 bis 4.89]	2.70 [-1.81 bis 7.33]	2.44 [-6.10 bis 12.90]	0.00 [-2.13 bis 2.18]	2.64 [-1.85 bis 7.57]	2.38 [-6.27 bis 13.77]

Tabelle 9: Schätzung der Wirkung von Umweltexposition auf kardiovaskuläre Ergebnisparameter mit Regressionskoeffizienten und entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen (KI) in zwei verschiedenen Modellen unter Verwendung eines Bayes'schen Ansatzes.

Koeffizienten mit Konfidenzintervallen (KI), die nicht die Null enthalten, sind fett gedruckt. Das jeweils erste Modell umfasste UFP, NO₂ und PM_{2.5}, Temperatur und absolute Luftfeuchtigkeit, einen globalen Intercept und teilnehmerspezifische Intercepts. Das jeweils zweite Modell war ähnlich, wobei UFP durch LDSA ersetzt wurde. Die Effektschätzer für die prozentualen Änderungen sind pro 10.000 #/cm³ für UFP, pro 10 µm²/cm³ für LDSA, pro 10 ppb für NO₂ und pro 10 µg/m³ für PM_{2.5} angegeben. BP = Blutdruck, RHI = reaktiver Hyperämie-Index, UFP = ultrafeine Partikel, NO₂ = Stickstoffdioxid, PM = Feinstaub (particulate matter), LDSA = lungengängige Oberfläche der Partikel (lung-deposited surface area). Die Darstellung wurde reproduziert mit Genehmigung von Springer Nature (111).

3.3.4.4 Zusammenfassende Darstellung der Zusammenhänge

Um einen besseren Eindruck von den mittleren Veränderungen und ihrer Beziehung zu den Schadstoffkonzentrationen zu erhalten, wurden die in Abbildung 15 als Streudiagramme dargestellten Beziehungen in kategorialer Form vereinfacht. Dazu wurden zunächst die Quartile der Werte von UFP, LDSA, NO₂ und O₃ berechnet. Anschließend wurden die mittleren prozentualen Änderungen von AV, DLNO, KNO, Herzfrequenz und FeNO für jede der vier Kategorien ermittelt. Diese mittleren Werte sind in Abbildung 16 zusammen mit ihren 95%-Konfidenzintervallen als Funktion der jeweiligen Quartile dargestellt. Es lässt sich erkennen, dass merkliche Effekte teilweise erst bei den höchsten Expositionskategorien auftraten, wie beispielsweise bei AV oder der Herzfrequenz im Vergleich zu UFP. Andererseits waren teils auch bereits bei niedrigen Expositionskategorien Veränderungen zu beobachten, etwa bei FeNO versus NO₂ oder bei der Herzfrequenz im Zusammenhang mit LDSA.

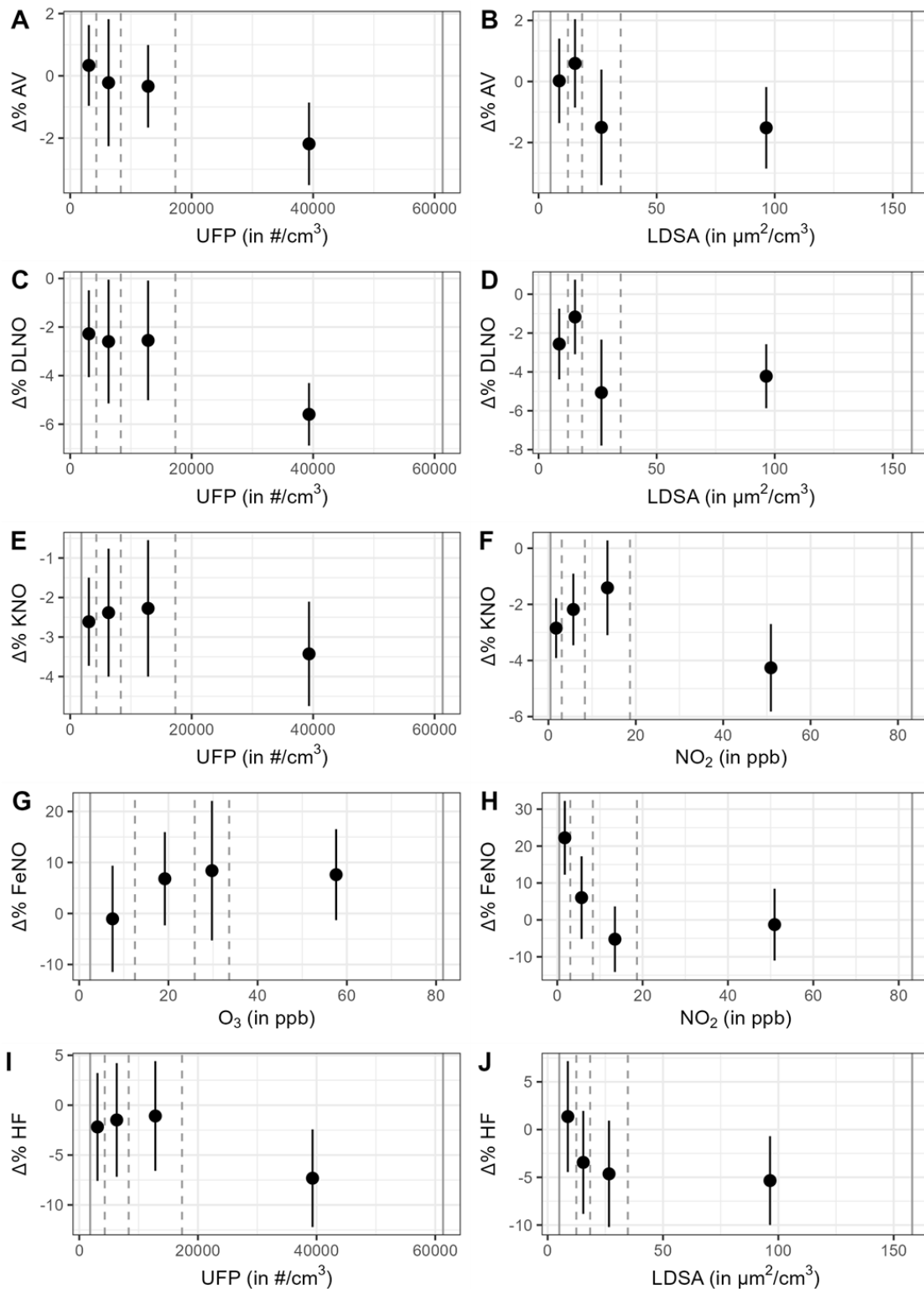


Abbildung 16: Mittelwerte (mit Konfidenzintervallen) der prozentualen Änderungen ($\Delta\%$) bei den Expositionen versus die Quartile der Schadstoffkonzentrationen.

Die Quartile wurden unabhängig vom Expositionsort berechnet. Die vertikalen gestrichelten grauen Linien stellen die Quartile dar, die vertikalen durchgezogenen grauen Linien die minimalen und maximalen Schadstoffkonzentrationen. AV = Alveolarvolumen, DLNO = Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid, KNO = Transferkoeffizient für Stickstoffmonoxid, FeNO = fraktioniertes ausgeatmetes Stickstoffmonoxid, HF = Herzfrequenz, UFP = ultrafeine Partikel, LDSA = lungengängige Oberfläche der Partikel (lung-deposited surface area), NO₂ = Stickstoffdioxid O₃ = Ozon. Die Darstellung wurde reproduziert mit Genehmigung von Springer Nature (111).

4 Diskussion

Die vorliegende Studie folgte einem semi-experimentellen Design, das realistische Expositionen gegenüber Luftschadstoffen an vier ausgewählten Standorten implementierte. Die Orte waren so ausgewählt worden, dass sie systematische Unterschiede in den Konzentrationen ultrafeiner Partikel (UFP), feiner Partikel (PM_{2.5}) und gasförmiger Luftschadstoffe (NO₂, O₃) aufwiesen. Die Studie schloss nur junge, gesunde, nicht-allergische Probanden ein, um mögliche Komplikationen durch variable klinische Zustände zu vermeiden. Die Probanden bewegten sich gehend an jedem der vier Expositionsorte über 75 Minuten, wobei alle 10 Minuten eine leichte körperliche Belastung über 5 Minuten erfolgte. Auf diese Weise wurden mehrere Vorteile miteinander kombiniert. Zum einen waren die Expositionen von der Art und Größenordnung her realistisch, zum zweiten zeigten die Orte systematische Unterschiede der Schadstoffkonzentrationen, so dass ein breites Spektrum an Expositionshöhen erzielt wurde, zum dritten erfolgten die Messungen vor und nach Exposition, zum vierten wurden alle Probanden an allen Orten exponiert, so dass sich ein quasi-experimentelles Cross-Over-Design mit maximaler statistischer Power ergab. Darüber hinaus wurden im Rahmen der Studie mit Gewinn avancierte, sensitive, nicht-invasive Funktionsmessungen genutzt, unter denen die kombinierte Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid besonders hervorzuheben ist.

Insgesamt wurden die angestrebten Expositionsbedingungen erfüllt, jedoch mit großer Überschneidung der Schadstoffwerte, vor allem aufgrund variabler Witterungsbedingungen. Dies war wahrscheinlich der Hauptgrund, dass sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der medizinischen Ergebnisvariablen zwischen den Expositionsorten ergaben. In Erwartung dieser Möglichkeit waren jedoch die Schadstoffkonzentrationen während jeder der Expositionen gemessen worden, um Regressionsanalysen auf der Grundlage der tatsächlichen Schadstoffwerte durchführen zu können. Diese Analysen ergaben in der Tat signifikante Zusammenhänge vor allem mit den UFP, die der Hauptgegenstand der Studie waren. Die Effekte waren zwar sehr gering, jedoch konsistent und physiologisch plausibel, und die erhaltenen Ergebnisse sind im Folgenden im Detail diskutiert.

4.1 Design der Studie

Um eine breite Variation der Expositionsbedingungen zu erreichen, waren vier Szenarien definiert worden. Zu diesem Zweck wurden auf Basis von Pilotmessungen mehr als 20 mögliche Lokalisationen exploriert und am Ende vier Studienorte ausgewählt, derart, dass sie die Zielkriterien bestmöglich erfüllten.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Regressionsanalysen gab es im Vergleich der Ergebnisse zwischen den vier Standorten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dafür könnten mehrere Gründe verantwortlich sein. Zum einen könnten die in der Praxis schon aufgrund der Witterungsbedingungen unvermeidbaren Überschneidungen der UFP-Konzentrationen eine Rolle gespielt haben; man sehe hierzu beispielsweise die große Überlappung der Konzentrationen zwischen Bundesstraße und Biomasseverbrennung. Ein weiterer Grund könnte die kombinierte Wirkung von Luftschadstoffen auf medizinische Endpunkte gewesen sein. Diese Möglichkeit konnte in den Analysen nicht berücksichtigt werden, da es mit der gegebenen Anzahl von Expositionen und Probanden nicht möglich schien, derartige Effekte verlässlich zu entschlüsseln.

Daher beinhalteten die Regressionsanalysen zwar mehrere simultane statistische Prädiktoren, jedoch keine statistischen Interaktionsterme. Darüber hinaus wurde die maximale Anzahl gleichzeitiger Prädiktoren auf drei festgelegt, um die Reduktion statistischer Power, die notwendigerweise mit einer größeren Zahl von Prädiktoren verbunden ist, zu begrenzen, insbesondere dann, wenn die Prädiktoren mehr oder weniger hoch miteinander korreliert sind. Um diesen Problemen Rechnung zu tragen, erfolgten die Analysen mit mehreren alternativen Sätzen von Prädiktoren, in denen nur jeweils einer der miteinander korrelierten Prädiktoren ausgewählt wurde; gleichwohl sind die Ergebnisse für beide Auswahlen präsentiert, um den Prozess transparent zu halten.

Die vorliegende Studie fokussierte auf funktionelle medizinische Messgrößen und Symptome. Eine zusätzliche Option wäre die Gewinnung von Gewebeproben oder biochemischen Proben jenseits der Messung des exhalierten Stickstoffmonoxids gewesen. Allerdings hätte dies, vor allem auf der Basis von Proben des Nasensekrets oder Sputums oder der Ausatemluft, einen weiteren erheblichen methodologischen Aufwand bedeutet, und das in einer Studie, die vom Zeitaufwand der Expositionen her bereits an der Grenze des Durchführbaren operierte. Auch hat die Erfahrung mit Studien in der Vergangenheit gezeigt, dass die Mitarbeitsbereitschaft freiwilliger Probanden bereits bei der wiederholten Entnahme von Blutproben deutlich herabgesetzt ist. Daher wurde auch auf die Bestimmung von biochemischen Markern oder Markern für Schädigungen der DNA (Desoxyribonukleinsäure) im Blut verzichtet, obgleich es aus der Literatur Hinweise auf derartige Schäden in peripheren Blutzellen durch Luftschadstoffe gibt (112).

4.2 Symptome

Im Gegensatz zu den objektiven Messungen der Lungen- und Herz-Kreislauf-Funktion zeigten die Symptome signifikante Unterschiede zwischen den vier Expositionsorten. So traten bei der Biomasseverbrennung und an der Bundesstraße deutliche Beeinträchtigungen in Bezug auf Kopfschmerzen und Augensymptome auf, die allerdings im Vergleich zum gesamten Bereich der Symptomskala relativ gering ausfielen. Auch für Halskratzen und Schwindel wurden Beeinträchtigungen berichtet. Inwieweit diese Symptome kausal mit den Schadstoffen zusammenhängen oder einer subjektiven Bewertung der Exposition entsprangen, kann anhand der vorliegenden Daten nicht entschieden werden.

Relevant ist aber, dass die Expositionen als sehr unterschiedlich wahrgenommen wurden, und die Symptome, die für den Straßenverkehr und die Biomasseverbrennung berichtet wurden, erscheinen auch aus kausaler Sicht durchaus plausibel. Dementsprechend zeigten auch das berichtete Wohlbefinden während der Exposition, die Beeinträchtigung des Wohlbefindens, die Wahrnehmung von Geruch, sowie die Geruchsbelästigung am Expositionsort speziell an der Bundesstraße und bei der Biomasseverbrennung viel stärkere Änderungen als bei der Kontrollexposition und dem städtischen Hintergrund.

Obwohl die Lärmbelastung durch das Tragen geräuschreduzierender Kopfhörer minimiert und insofern eine gewisse Vergleichbarkeit hergestellt werden konnte, war es naturgemäß nicht möglich, die Studienteilnehmer vollständig hinsichtlich ihrer Expositionsorte zu verblinden. Daher könnten die Bewertungen auch durch visuelle und andere Eindrücke, die während der Exposition gesammelt wurden, beeinflusst worden sein, ja sogar vergangene Erfahrungen. So könnte die Bewertung der Biomasseverbrennung verzerrt worden sein, da viele Probanden positive, fast schon romantische Erinnerungen mit dieser Exposition assoziierten, während an der Bundesstraße durchwegs negative Emotionen zum Vorschein kamen.

4.3 Messgrößen der Lungenfunktion

Die statistischen Analysen ergaben, dass das Alveolarvolumen (AV) bei steigenden Werten ultrafeiner Partikel (UFP) oder der lungengängigen Oberfläche der Partikel (LDSA) geringgradig reduziert war. Eine parallele Tendenz war auch für die Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid (DLNO) zu beobachten, nicht hingegen für die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die DLNO eine „reine“ Kenngröße der Transportstörung ist und weitgehend unabhängig vom pulmonalen Kapillarovolumen, also vom Hämoglobingehalt der Lunge ist. Da NO eine hohe Affinität zu Hämoglobin besitzt, ist die

Aufnahmerate, die mittels DLNO gemessen wird, praktisch nicht durch den Hämoglobingehalt der Lunge limitiert und somit unabhängig vom kapillären Blutvolumen der Lunge. Im Gegensatz dazu wird DLCO erheblich oder sogar primär vom pulmonalen Hämoglobingehalt beeinflusst, da die Affinität von CO zu Hämoglobin zwar hoch, aber immer noch wesentlich geringer als die von NO ist. Damit ist die Menge an Hämoglobin ein ratenlimitierender Faktor, und entsprechend spiegelt DLCO nicht nur den Gastransport zu den Erythrozyten, sondern auch das verfügbare Kapillarblutvolumen wider (113). Wären durch die UFP-Exposition Veränderungen des pulmonal-kapillären Blutvolumens aufgetreten, hätte sich dies in einer – im Vergleich zu DLNO – sogar stärkeren relativen Änderung von DLCO zeigen müssen. Wenn jedoch keine systematischen Änderungen im Blutvolumen auftreten, scheint die Variabilität von DLCO größer zu sein als die von DLNO, da zwei zugrundeliegende Faktoren – und nicht nur einer – eine Rolle spielen. Insofern DLNO ausschließlich von Limitationen des Gastransports abhängt, zeigt es vor allem dann klarere Effekte als DLCO, wenn die Änderungen im Gastransport klein sind und leicht durch zufällige Streuungen in den Effekten des kapillären Blutvolumens überdeckt werden.

Diese Beobachtungen erlauben eine Reihe pathophysiologisch interessanter Interpretationmöglichkeiten. Einer von mehreren möglichen Effekten der peripheren Deposition von UFP könnte in einer Beeinflussung der Kollapsibilität und Zugänglichkeit der Atemwege bestehen, sei es durch Veränderungen der Oberfläche der peripheren Atemwege, durch lokale biochemische oder mikrophysikalische Effekte oder durch zelluläre Reaktionen. Dies könnte wiederum zur Induktion von Mikroatelektasen führen und in deren Folge zu einer geringfügigen Verkleinerung des Lungenvolumens, das dem Gastransport durch Verdünnung eines Inertgases zugänglich ist.

Ein analoger Effekt wurde bereits für eine andere Art von Exposition postuliert und trat dort in konsistenter Weise auf (113). Zwar waren in dieser Studie ebenfalls alle Effekte klein, doch zugleich die Änderungen von DLCO geringfügig größer als diejenigen auf DLNO; dies wurde als zusätzlicher subtiler Effekt auf das pulmonal-kapilläre Blutvolumen gedeutet, da, wie erwähnt, DLCO wesentlich von diesem Volumen bzw. vom Hämoglobingehalt des Kapillarbluts abhängt (113). Der Vergleich beider Studien zeigt, dass das Ergebnis der gegenwärtigen Untersuchung, nämlich Effekte in AV und DLNO, nicht hingegen in DLCO zu sehen, keineswegs methodologisch vorgegeben war und eine inhaltliche Folgerung erlaubt.

Die Abhängigkeit der Diffusionskapazität für CO vom Gehalt des verfügbaren Hämoglobins war auch der Grund dafür, dass die nach Exposition gemessenen Werte von DLCO und KCO für die leichtgradige Erhöhung von COHb korrigiert wurden, die durch die Einatmung CO-haltigen Gases bei der Messung der Diffusionskapazität vor Exposition verursacht war. Die Erhöhung von COHb

wurde nicht postuliert, sondern auf individueller Ebene nicht-invasiv mittels eCO, d.h. der CO-Konzentration in der Ausatemluft, erfasst. Allerdings fiel diese Korrektur durchweg sehr gering aus und hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse.

Um die potenziellen Auswirkungen feiner Partikel weiter zu charakterisieren, wurde der Parameter LDSA verwendet. Es dient als Maß der Oberfläche der Partikel, die in den kleinen Atemwegen und Alveolen deponiert werden können. In Übereinstimmung mit der starken Korrelation zwischen LDSA und UFP waren höhere LDSA-Werte ebenfalls mit einer Verringerung des AV assoziiert, und die Stärke der Assoziation war ähnlich groß. Das deutet darauf hin, dass die Deposition von Partikeln sowohl über ihre Anzahl als auch ihre Oberfläche zu einer Antwort in den peripheren Atemwegen führte, mit der Folge einer Reduktion des dem Gastransport zugänglichen Lungenvolumens. In Hinsicht auf den Effekt auf das verfügbare Lungenvolumen waren somit Anzahl und Oberfläche äquivalent.

Im Gegensatz dazu korrelierte die Herzfrequenz lediglich mit UFP, nicht jedoch mit LDSA. Dies ist eine äußerst interessante Beobachtung. Für das Auftreten systemischer Effekte könnte man eine Translokation von Partikeln annehmen, die dann in den Kreislauf gelangen, und man könnte spekulieren, dass hier eher die Anzahl potenziell translozierender Partikel relevant sein könnte als ihre Oberfläche. In der Tat hing die Veränderung der Herzfrequenz, als extrapulmonaler Effekt, statistisch gesehen nur mit UFP, d.h. der Anzahl der ultrafeinen Partikel, nicht hingegen mit LDSA zusammen, ungeachtet der hohen Korrelation zwischen beiden Messgrößen. So plausibel und herausfordernd diese Interpretation erscheinen mag, erfordert sie jedoch zu ihrer Verifikation weitere Untersuchungen. Allerdings dürften diese bei menschlichen Probanden nur schwer durchzuführen sein, da sie vermutlich invasiver Verfahren bedürfen.

Genau aus dem Grund, dass sich UFP und LDSA nicht immer parallel verhielten, was ihre Effekte auf den menschlichen Organismus anging, wäre es wünschenswert, in künftigen Expositionsstudien immer auch LDSA zu erfassen. Es wäre dann möglich, verschiedene pulmonale und systemische Messgrößen in Hinsicht auf ihre Beziehung zu UFP versus LDSA zu vergleichen und daraus Schlüsse auf mögliche Mechanismen zu ziehen, die man dann in Tierversuchen mittels invasiver Methoden überprüfen kann.

Relevant erscheint noch, dass die $PM_{2.5}$ - und PM_{10} -Konzentrationen zwar keine sehr große Streubreite, doch zumindest eine gewisse Variabilität aufwiesen, die es hätte erlauben sollen, mögliche Effekte zu detektieren. Gleichwohl zeigten sich keinerlei statistisch signifikante Assoziationen mit den medizinischen Ergebnisvariablen. Diese Beobachtungen unterstreichen

das höhere – und in der vorliegenden Studie konsistent nachweisbare – gesundheitsrelevante Potenzial ultrafeiner Partikel im Vergleich zu größeren Partikeln.

Lehrreich erscheinen auch die erhaltenen Ergebnisse für das ausgeatmete Stickstoffmonoxid (FeNO), da dieses unter anderem auf Änderungen der Transporteigenschaften der Atemwege reagiert. Insgesamt war ein leichter Anstieg nach allen Expositionen zu beobachten, doch fand sich keine spezifische Assoziation mit den Anzahlen der UFP. Die relative Variationsbreite der PM-Werte war im Vergleich zu der von UFP geringer, und es fanden sich ebenfalls keine Assoziationen, obgleich einige frühere Studien eine Zunahme der FeNO-Werte mit steigenden Partikelzahlkonzentrationen beschrieben haben (114-116). Allerdings umfassten diese Studien entweder längere Beobachtungszeiträume, oder wiederholte Expositionen, oder sie schlossen die parallele Analyse anderer, vor allem gasförmiger, Schadstoffe, die ebenfalls Effekte gehabt haben könnten, nicht in ihre Auswertungen ein.

Der in der vorliegenden Studie beobachtete generelle, geringfügige Anstieg der FeNO-Werte könnte am ehesten als Folge der intermittierenden leichtgradigen körperlichen Belastung während der Expositionen erklärt werden, vielleicht zusätzlich durch zirkadiane Effekte. Bemerkenswert ist, dass zwar FeNO nach allen Expositionen geringfügig erhöht war, doch dieser Anstieg bei höheren NO₂-Konzentrationen der Umgebungsluft signifikant geringer ausfiel, d.h. das NO₂ der Umgebungsluft war mit einer relativen Abnahme der FeNO-Werte assoziiert. Diese Beziehung war statistisch erstaunlich robust und trat bereits bei geringen Konzentrationen von NO₂ auf.

Für die Interpretation dieser Beobachtungen ist von Interesse, dass in einer Studie an Kampfpiloten ebenfalls eine Reduktion von FeNO nach den Flügen beobachtet wurde, und zwar unabhängig davon, ob Sauerstoff eingeatmet worden war oder welche Flugbelastungen vorgelegen hatten. Es war zu vermuten, dass diese Reduktion primär auf die Austrocknung der bronchialen Schleimhaut durch die Luft des Flugunterstützungssystems zurückzuführen war, da diese eine sehr geringe Feuchte aufwies (113). Um diesen möglichen kausalen Weg zu eruieren, wurde in der gegenwärtigen Studie die absolute Luftfeuchtigkeit als statistischer Prädiktor einbezogen. Die Analysen der vorliegenden Studie ergaben jedoch keine signifikanten Assoziationen der verschiedenen medizinischen Ergebnisvariablen mit der absoluten Luftfeuchte, und das galt auch für FeNO. Aus diesem Grund verbleiben nur kausale Effekte von NO₂ als relevante Prädiktoren.

Das NO_2 der Umgebungsluft ist bekanntlich über die Vermittlung von NO der Umgebungsluft invers mit Ozon korreliert, und diese inverse Korrelation zeigte sich auch in unseren Daten. Ersetzte man NO_2 in der Regressionsanalyse von FeNO durch Ozon, war die Assoziation statistisch nicht mehr signifikant, was für NO_2 als aktive, kausale Komponente spricht. Die naheliegende Interpretation wäre, dass die Reduktion auf einen oxidativen Effekt des eingeatmeten NO_2 in den zentralen Atemwegen zurückzuführen war, da eingeatmete oder auch endogen produzierte Oxidantien mit NO reagieren und zu einer Reduktion von FeNO führen können. Die Tatsache, dass inhalierte Oxidantien die FeNO-Werte reduzieren können, ist bekannt aus einer Reihe von Untersuchungen, so aus aktiver (117-119) und sogar passiver Raucherexposition (120), wobei mehrere Faktoren an diesem Effekt kausal beteiligt sein könnten (121). Auffällig war im Fall der gegenwärtigen Studie, dass die relative Reduktion der FeNO-Werte bereits bei sehr niedrigen NO_2 -Werten der Umgebungsluft stattfand.

Zugleich ist unwahrscheinlich, dass die relative Abnahme der FeNO-Werte auf eine Verringerung der bronchialen Oberfläche zurückzuführen war, aus der endogenes NO in das Atemwegslumen freigesetzt wird. Dies würde erhebliche Atemwegsobstruktionen voraussetzen (122, 123), was durch die Ergebnisse der Spirometrie in keiner Weise unterstützt wird. Weder FEV_1 noch FVC noch das Verhältnis von FEV_1/FVC zeigten eine signifikante Abhängigkeit von den Luftschadstoffwerten, anders als in einer früheren Studie berichtet (124). Dies alles spricht dafür, dass NO_2 selbst einen oxidativen Effekt ausübte, der sich in einer Verringerung der Konzentrationen des endogen produzierten und sodann ausgeatmeten NO bemerkbar machte.

Das NO_2 der Umgebungsluft zeigte auch die Tendenz eines Zusammenhangs mit KNO, also dem volumenbezogenen Transferkoeffizienten für inhaliertes NO, und zwar in Richtung einer Verringerung bei steigenden Werten von NO_2 . Die plausibelste Deutung dieses Effekts wäre, dass eine geringfügige Beeinträchtigung des Gastransports durch Diffusion auftrat, vermutlich aufgrund von Prozessen, die sich an der Oberfläche der Alveolen abspielten. Sollte es sich dabei um oxidative Effekte von NO_2 gehandelt haben, ginge der Effekt mit den beobachteten Änderungen von FeNO konform. Da jedoch kein im formalen Sinne statistisch signifikanter Zusammenhang festzustellen war, muss diese Interpretation spekulativ bleiben. Gleichwohl könnte die Frage peripherer und alveolärer Effekte von Luftschadstoffen in künftigen Studien weiter untersucht werden, zumal sie das überlegene Potenzial der NO-Diffusionskapazität als einem relativ leicht messbaren, nicht-invasiven diagnostischen Marker im Vergleich zur herkömmlichen CO-Diffusionskapazität unterstreicht.

Parallel zu der Reduktion von AV, die bei hohen Werten der UFP beobachtet wurde, hätte man eine geringfügige Reduktion von FVC erwarten können. Diese trat jedoch nicht auf. Dafür gibt es *prima vista* zwei mögliche Erklärungen. Zum einen könnten eine anstrengungsabhängige Schwankung der FVC-Manöver und die damit verbundene Variabilität der Werte verhindert haben, dass dieser Effekt zum Tragen kam, trotz der Bemühungen, qualitativ höchstwertige Lungenfunktionsmessungen zu gewährleisten. Zum anderen ist zu beachten, dass FVC unter den Bedingungen einer forcierten maximalen Expiration nach maximaler Inspiration gemessen wird, während AV während Atemanhaltens nach maximaler Einatmung unter Ruhebedingungen erfasst wird. Es ist denkbar, dass gerade während des Atemanhaltens und der damit verbundenen relativ langsamen Atemmanöver Effekte auf die peripheren Atemwege als Reaktion auf die Deposition von UFP zum Tragen kamen, die bei der forcierten Expiration mittels Anstrengung überwunden wurden; allerdings muss derzeit diese Erklärung spekulativ bleiben.

Die Beobachtungen der vorliegenden Studie lassen sich vom methodologischen Ansatz her mit einer in London durchgeführten Studie vergleichen, in der Patienten sowie gesunde Probanden ab einem Lebensalter von 60 Jahren für zwei Stunden entweder in einer Umgebung mit geringer oder hoher Luftverschmutzung gingen (81). In der weniger belasteten Umgebung, dem Hyde Park, verbesserten sich die spirometrischen Indizes nach dem Spaziergang im Vergleich zu den vorherigen Messungen, während ein solcher Effekt in der stärker belasteten Umgebung, der Oxford Street, nicht oder in geringerem Maße auftrat. In der vorliegenden Studie fanden sich keine Hinweise auf analoge Verbesserungen der spirometrischen Werte bei Kontrollexposition, allerdings ist zu beachten, dass junge, gesunde, trainierte Personen teilnahmen, bei denen derartige Verbesserungen sehr gering ausfallen sollten, falls sie überhaupt auftreten.

Auf der anderen Seite bot die gegenwärtige Studie die Möglichkeit, zwischen Effekten verschiedener Schadstoffe UFP zu differenzieren, anders als die Londoner Studie, die zwei komplexe Gemische mit Unterschieden in vielen Schadstoffen verglich, ohne die beobachteten Effekte auf spezifische Komponenten zurückführen zu können. Im Übrigen könnte man auf Basis der vorliegenden Ergebnisse vermuten, dass die bereits beeindruckenden Londoner Daten noch aussagekräftiger ausgefallen wären, hätte man die Messung der kombinierten NO-CO-Diffusionskapazität anstelle der stark mitarbeits- und motivationsabhängigen forcierten Spirometrie gewählt. Insbesondere wäre interessant gewesen, ob unter den Extrembelastungen der Oxford Street auch Änderungen der CO-Diffusionskapazität als Hinweis auf pulmonal-kapilläre Effekte aufgetreten wären und ob die Patienten mit vorbestehender COPD stärkere Reduktionen in AV gezeigt hätten als die altersgleichen gesunden Kontrollpersonen. Dies wäre von Bedeutung gewesen, da sowohl altersbedingte als auch mit der Entwicklung einer COPD

einhergehende Prozesse initial die kleinen und sehr kleinen Atemwege betreffen, die von Mikro-Atelektasen primär betroffen sein sollten.

4.4 Kardiovaskuläre Messgrößen

Die Herzfrequenz nahm bei allen Expositionsszenarien ab, mit Ausnahme der Kontrollexposition. Wenn die Werte vor und nach der Biomasseverbrennung verglichen wurden, war diese Abnahme sogar statistisch signifikant. Ferner war das Ausmaß der Abnahme mit hohen UFP-Anzahlen korreliert, nicht jedoch mit LDSA. Diese Assoziation stützt grundsätzlich die – wenngleich zunächst spekulative – Hypothese der Translokation und unterstreicht die relative Bedeutung der Partikelanzahl pro Volumen bei UFP im Vergleich zur Partikeloberfläche bei LDSA. Es erscheint naheliegend, anzunehmen, dass der Einfluss von UFP auf die Herzfrequenz nicht durch Oberflächeneffekte und Effekte auf periphere Atemwege vermittelt wurde. Die hohe gut bekannte Fähigkeit künstlicher Nanopartikel sehr unterschiedlicher Art zur Translokation (125-127) deutet darauf hin, dass hierfür weniger die Oberflächeneigenschaften relevant sind, vielmehr die Anzahl oder auch bloße Anwesenheit der Partikel eine Rolle spielt. Allerdings gibt es für den beobachteten generellen Rückgang der Herzfrequenz keine eindeutige Erklärung. Man könnte spekulieren, dass es sich um ein Artefakt gehandelt habe, insofern die Ausgangswerte hätten verschieden sein können, und dies in Abhängigkeit davon, was die Probanden als nachfolgende Exposition erwarteten. Allerdings bestanden keine statistischen Unterschiede zwischen den Ausgangswerten der Herzfrequenz, und die Probanden wurden auch erst nach der initialen Messung darüber informiert, welcher Art die nachfolgende Exposition war. Einige frühere Studien berichteten schwache, jedoch statistisch signifikante Assoziationen zwischen höheren Werten der Luftverschmutzung und einer geringeren Herzfrequenzvariabilität, die mit zunehmender Schadstoffbelastung immer weiter abnahm (128). Für die mittlere Herzfrequenz selbst wurden jedoch keine entsprechenden Assoziationen gefunden (129, 130). Hier wird man die aufwendige Analyse derjenigen EKG-Daten abwarten müssen, die während der Expositionen gewonnen wurden und die nicht Gegenstand der vorliegenden schriftlichen Arbeit sind, sondern getrennt ausgearbeitet und publiziert werden sollen.

Darüber hinaus war eine Tendenz von Zusammenhängen zwischen Änderungen des systolischen Blutdrucks und der Belastung mit UFP bzw. LDSA zu beobachten. Möglicherweise war der Blutdruck, der geraume Zeit vor sowie nach den Expositionen gemessen wurde, zu stark von anderen, unkontrollierten Faktoren beeinflusst, so dass seine Variabilität erhöht war. Eine frühere Studie, die Außenluftexpositionen durch Straßenverkehr zum Gegenstand hatte, fand Assoziationen zwischen Erhöhungen des systolischen oder diastolischen Blutdrucks und der

Konzentration von Ozon, nicht jedoch den Anzahlen der UFP (131). Allerdings hatte diese Studie deutlich höhere körperliche Belastungen und somit Ventilationsraten implementiert als die vorliegende Studie, und speziell für Ozon ist bekannt, dass messbare funktionelle Effekte in der Regel bei deutlich erhöhten Ventilationsraten auftreten. Andere Untersuchungen fanden Erhöhungen des Blutdrucks im Zusammenhang mit einer Belastung mit UFP oder anderen Schadstoffen und wiesen den modulierenden Effekt körperlicher Belastung auf diese Reaktionen nach (132). Die Befunde gehen auch mit Daten konform, die für Partikelemissionen der Innenraumluft erhoben wurden (133) und eine Assoziation zwischen Partikeloberfläche und Änderungen des Blutdrucks aufzeigten.

In früheren Expositionsstudien wurden verschiedentlich die Auswirkungen einer hohen Zahl von UFP oder hoher Konzentrationen anderer Luftschadstoffe auf die vaskuläre Funktion untersucht, wobei eine Vielzahl von Methoden, darunter die flussvermittelte Dilatation (flow-mediated dilation, FMD), angewendet wurde (134). Ideal wäre es gewesen, eine derartige, hochempfindliche, etablierte Technik ebenfalls zu verwenden, doch war dies aus zeitlichen und logistischen Gründen in Anbetracht der Zahl der anderen Messungen unrealistisch. Daher wurde eine Methode gewählt, die darauf abzielte, einen sogenannten reaktiven Hyperämie-Index (RHI) zu bestimmen, der als Surrogatmarker für die flussvermittelte Dilatation vorgeschlagen und auch bereits in Expositionsstudien verwendet worden war (131, 135). So wurden adverse Effekte der Partikelzahlkonzentration, als Maß der UFP-Exposition, auf den RHI in Kombination mit körperlicher Aktivität beschrieben (131).

In der gegenwärtigen Studie ließen sich jedoch keine signifikanten Assoziationen des RHI mit einem der Expositionsszenarien bzw. Luftschadstoffe feststellen, und es fanden sich nicht einmal Hinweise, weder im Vergleich der vier Expositionsorte noch in den Regressionsanalysen, die verschiedene Sätze von Schadstoffen als Prädiktoren einbezogen. Möglicherweise waren bei jungen, gesunden Probanden und nur leichter, intermittierender körperlicher Aktivität sowie insgesamt eher niedrigen Umgebungsbelastungen die induzierten Veränderungen der peripheren vaskulären Funktion zu gering, um nachweisbar zu sein. Vielleicht wären auch wesentlich längere Expositionszeiten erforderlich gewesen, um derartige Veränderungen zu beobachten. Andererseits sollte angemerkt werden, dass die vorliegenden negativen Resultate mit früher berichteten Daten aus gut definierten experimentellen Expositionsstudien übereinstimmen (135).

4.5 Limitationen der Studie

Eine Einschränkung bestand darin, dass junge, gesunde Personen untersucht wurden. Dies war bei der Planung dadurch geboten, dass Studiendesign und Untersuchungen zeitaufwendig und anspruchsvoll waren. Ferner war es nicht möglich, die Teilnehmer während der Exposition zu verblinden, mit der möglichen Konsequenz, dass Effekte, die durch eine emotional gefärbte Wahrnehmung bestimmter Expositionen an bestimmten Orten induziert wurden, nicht auszuschließen waren. Dies manifestierte sich offenbar im selbstberichteten Wohlbefinden bei der Exposition an der Bundesstraße, die eher negativ bewertet wurde, während die Biomasseverbrennung trotz hoher Schadstoffwerte eher positiv wahrgenommen wurde.

Unter realen Expositionsbedingungen, die in der Studie eingehalten werden sollten, sind die Zusammensetzungen von Partikeln vielfältig und variabel. Eine Differenzierung der Effekte in Hinsicht auf die Partikelzusammensetzung und andere relevante Faktoren hätte daher eine wesentlich größere, unrealistische Zahl an Probanden und Expositionen erfordert. Im Prinzip ist zu berücksichtigen, dass sich die Partikelzusammensetzung zwischen den vier Expositionsorten unterscheiden haben könnte, ebenso wie die Konzentrationen anderer Gase bzw. Schadstoffkomponenten, die in dieser Studie nicht erfasst wurden. Umgekehrt ließe sich argumentieren, dass die vorliegende Studie Szenarien modellierte, welche real und für die Stadt typisch waren, auch wenn sie nicht weiter erfasste Charakteristika der Schadstoffe betrafen. Das Fehlen signifikanter Assoziationen mit PM steht nicht im Widerspruch zu früheren Studien, da die Untersuchung weder methodologisch noch statistisch darauf ausgelegt war, solche Effekte nachzuweisen. Der Fokus lag auf UFP, während PM hauptsächlich aus Gründen der Vollständigkeit einbezogen wurde. In jedem Fall legen die Ergebnisse nahe, dass die Effekte von UFP, sofern ihre Konzentrationen präzise erfasst werden, stärker und/oder konsistenter waren als die von PM, deren Effekte in unserer Studie deutlich geringer ausfielen.

Eine weitere Einschränkung war die Begrenzung der Teilnehmerzahl auf 26 Personen. Obwohl diese Zahl die statistische Teststärke (Power) limitierte, fanden sich jedoch signifikante Assoziationen, und in diesem Sinne erwies sich die Fallzahl als ausreichend. Dies ist vermutlich dem Cross-over-Design zu verdanken, welches es ermöglichte, jedem einzelnen Studienteilnehmer vier definierte Szenarien und ein breites Spektrum an Expositionsniveaus zuzuweisen. Eine gewisse Variabilität der Wetterbedingungen, wie Windgeschwindigkeit und Temperatur, ließ sich naturgemäß nicht vermeiden, doch traten extreme Bedingungen, wie einsetzendes Gewitter oder starker Regen, nicht auf, da die Untersuchungen unter solchen Umständen von vornherein vertagt oder abgebrochen wurden. Die Windgeschwindigkeit wurde

nicht weiter in den Analysen berücksichtigt, da sie keinerlei Zusammenhänge zeigte und nur statistische Teststärke kostete. Messwerte für Black Carbon und UVPM wurden nicht in die Analyse einbezogen, da aufgrund technischer Probleme einige Messwerte fehlten und in dieser klein angelegten Studie bewusst auf Imputationsverfahren verzichtet wurde. Der anspruchsvolle Zeitplan für die medizinischen Untersuchungen und logistische Erwägungen standen auch der Möglichkeit entgegen, die Teilnehmer über einen längeren Zeitraum nach den Expositionen zu beobachten, um mögliche verzögerte Effekte zu erkennen. Längere Nachbeobachtungen hätten erhebliche Herausforderungen dahingehend gestellt, die Probanden unter kontrollierten Bedingungen zu überwachen und mögliche weitere Expositionen zu vermeiden. Das wäre nur mit einer Art von stationärer Aufnahme gegangen, die außerhalb aller logistischen und finanziellen Möglichkeiten der Studie lag und den Kreis der potenziellen Teilnehmer erheblich eingeschränkt hätte.

4.6 Schlussfolgerung

In einer randomisierten Cross-over-Studie mit vier definierten Expositionsorten in großstädtischer Umgebung, die sich durch unterschiedliche Konzentrationen an ultrafeinen Partikeln (UFP), feinen Partikeln ($PM_{2.5}$, PM_{10}) und gasförmigen Luftschadstoffen (NO_2 , O_3) auszeichneten, wurden 26 junge, gesunde, nicht-allergische freiwillige Probanden während 75-minütiger Expositionen mit intermittierender leichter körperlicher Belastung untersucht. Die Expositionen umfassten eine Kontrollbedingung (Waldgebiet), eine städtische Umgebung (Wohngegend), einen Verkehrsknotenpunkt (Bundesstraße) und eine Biomasseverbrennung. Die prozentualen Änderungen nach versus vor Exposition dienten als Ergebnisvariablen. Ihr Vergleich ergab bei hohen UFP-Werten oder, äquivalent dazu, hohen Werten der lungengängigen Oberfläche der Partikel (LDSA), eine signifikante Reduktion des alveolären Volumens (AV), d.h. des für den Gasaustransport verfügbaren, durch Inertgasverdünnung bestimmten Lungenvolumens. Dieser Effekt scheint am ehesten durch Effekte auf die peripheren Atemwege als Reaktion auf die Ablagerung von UFP erklärbar. Ferner war die Konzentration des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids (FeNO), das in den zentralen Atemwegen gebildet wird, bei steigender NO_2 -Konzentration in der Umgebungsluft relativ verringert. Dies könnte als oxidativer Effekt von NO_2 erklärt werden. Darüber hinaus kam es bei hohen UFP-Werten zu einer relativen Reduktion der Herzfrequenz nach Exposition. $PM_{2.5}$, PM_{10} und Ozon zeigten keine Assoziationen.

Diese Ergebnisse belegen, dass selbst bei jungen, gesunden Personen typische, moderat erhöhte Luftschadstoffexpositionen im städtischen Raum, insbesondere durch UFP und NO_2 , messbare

funktionelle Wirkungen auf Lunge und Herz haben können. Obwohl die beobachteten Effekte zu gering waren, um als klinisch relevant zu gelten, weisen ihre Muster auf hypothetische Mechanismen hin, die bei Vorerkrankten zu relevanten Auswirkungen führen könnten. Ein wichtiges Ergebnis der Untersuchung ist auch der Nachweis des hohen Informationsgehalts, den die Messung der kombinierten Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid aufweist, sowie der Messung des endogen erzeugten Stickstoffmonoxids in der Ausatemluft. Beide Methoden sind zugleich hinreichend einfach, um auch in größeren Studien und bei Personen mit Vorerkrankungen eingesetzt werden, und daher für künftige Untersuchungen zu empfehlen.

Anhang A: Fragebögen

Nachfolgend sind die folgenden Dokumente beigelegt:

- Anamnesebogen zur Erfassung aller gesundheitsrelevanten Informationen während des Voruntersuchungstermins sowie zu Beginn jedes Expositionstermins
- Symptomfragebogen zur Erhebung relevanter Symptome, der während des Voruntersuchungstermins sowie vor und nach jeder Exposition ausgefüllt wurde

Anamnese

Datum: _____

PNr. : _____

1	Hat ein Arzt bei Ihnen jemals eine chronische Erkrankung festgestellt? (z. B. Herz, Leber, Niere, Blut, Gefäßerkrankungen, Magen-Darm-Trakt, Pankreas, Gallenwege, Stoffwechsel, Nervensystem, Bewegungsapparat, Haut, Infektionskrankheiten)	<input type="checkbox"/> 1 Ja: _____ _____ _____ <input type="checkbox"/> 2 Nein
2	Wurde bei Ihnen jemals eine Allergie ärztlich diagnostiziert?	<input type="checkbox"/> 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein → 3
2a	Welche Allergie wurde diagnostiziert?	
2b	Welche Symptome treten auf?	
2c	Wann treten die Symptome auf?	
2d	Haben sie Kontaktallergien?	<input type="checkbox"/> 1 Ja, auf: _____ <input type="checkbox"/> 2 Nein
2e	Haben Sie einen Allergiepass?	<input type="checkbox"/> 1 Ja, bitte zur Dokumentierung vorlegen <input type="checkbox"/> 2 Nein

Anamnese

Datum: _____

PNr. : _____

3	Nehmen Sie regelmäßig Medikamente?	<input type="checkbox"/> 1 Ja, und zwar _____ _____ _____ <input type="checkbox"/> 2 Nein
3a	Haben Sie heute bereits Medikamente eingenommen?	<input type="checkbox"/> 1 Ja, und zwar _____ _____ <input type="checkbox"/> 2 Nein
3b	Haben sie in den letzten Tagen Medikamente aus dem Bereich der ACE-Hemmer, β -Blocker, Glukokortikoide (auch topisch) oder NSAID eingenommen bzw. angewendet?	<input type="checkbox"/> 1 Ja, und zwar _____ _____ <input type="checkbox"/> 2 Nein
4	Wurde bei Ihnen jemals eine Infektion mit Sars-CoV-2 festgestellt?	<input type="checkbox"/> 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein → 5
4a	Wann wurde diese Infektion festgestellt?	
4b	Haben Sie noch Symptome nach dieser Infektion?	<input type="checkbox"/> 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein → 5
4c	Welche Symptome sind dies?	

Anamnese

Datum: _____

PNr. : _____

5	Hat ein Arzt bei Ihnen jemals die Diagnose „chronische Bronchitis“ gestellt?	<input type="checkbox"/> 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein
6	Hat ein Arzt bei Ihnen jemals die Diagnose „COPD“ gestellt?	<input type="checkbox"/> 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein
7	Hat ein Arzt bei Ihnen jemals die Diagnose „Lungenemphysem“ gestellt?	<input type="checkbox"/> 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein
8	Hat ein Arzt bei Ihnen jemals die Diagnose „Asthma“ gestellt?	<input type="checkbox"/> 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein
9	Hatten Sie in den letzten 3 Jahren asthmatische Beschwerden (z.B. einen Asthma-Anfall)?	<input type="checkbox"/> 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein
10	Hat ein Arzt bei Ihnen jemals eine andere Lungenerkrankung als die bislang genannten diagnostiziert?	<input type="checkbox"/> 1 Ja, und zwar: _____ <input type="checkbox"/> 2 Nein
11	War Ihre Atmung in den letzten 2 Wochen ...?	<input type="checkbox"/> 1 Schlechter als normalerweise <input type="checkbox"/> 2 Wie immer <input type="checkbox"/> 3 Besser als normalerweise

Anamnese

Datum: _____

PNr. : _____

12	Hatten Sie in den letzten 3 Tagen Beschwerden mit allergischem Schnupfen, zum Beispiel „Heuschnupfen“?	<input type="checkbox"/> 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein
13	Hatten Sie in den letzten 3 Wochen eine Atemwegsinfektion?	<input type="checkbox"/> 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein → 14
13a	Vor wie vielen Tagen war der Infekt auskuriert?	Anzahl Tage _ _
14	Haben Sie im letzten Monat Antihistaminika genommen?	<input type="checkbox"/> 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein
15	Trifft einer der folgenden Punkte auf Sie zu? <ul style="list-style-type: none">▪ Herzbeschwerden in den letzten 3 Monaten▪ Herzinfarkt im letzten Monat	<input type="checkbox"/> 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein
16	Wann haben Sie zuletzt etwas gegessen?	vor ____ h ____ min
16a	Was haben Sie dabei gegessen?	
17	Wann haben Sie zuletzt etwas getrunken?	vor ____ h ____ min

Anamnese

Datum: _____

PNr. : _____

17a	Was haben Sie dabei getrunken?	
18	Haben Sie heute bereits Sport getrieben?	<input type="checkbox"/> 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein → 18
18a	Wann haben Sie heute Sport getrieben?	vor ____ h ____ min
19	Haben Sie jemals Zigaretten geraucht? (Rauchen von Zigarren, Pfeife o. ä. ist nicht gemeint.)	<input type="checkbox"/> 1 Ja, regelmäßig <input type="checkbox"/> 2 Ja, gelegentlich <input type="checkbox"/> 3 Nein → 20
19a	In welchem Jahr haben Sie mit dem Zigarettenrauchen begonnen oder wie alt waren Sie damals?	Jahr / damaliges Alter in Jahren: _____
19b	Wann haben Sie mit dem Zigarettenrauchen aufgehört?	Jahr / damaliges Alter in Jahren: _____
19c	Haben Sie regelmäßig oder gelegentlich geraucht? (gelegentlich = gewöhnlich weniger als eine Zigarette pro Tag)	<input type="checkbox"/> 1 Regelmäßig <input type="checkbox"/> 2 Gelegentlich
19d	Wie viele Zigaretten haben Sie durchschnittlich pro Tag geraucht?	

Anamnese

Datum: _____

PNr. : _____

20	Rauchen Sie zurzeit etwas anderes als Zigaretten (z.B. Zigarren, Pfeife o. ä.)?	<input type="checkbox"/> 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein → 21
20a	In welchem Jahr haben Sie mit dem ...-Rauchen begonnen oder wie alt waren Sie damals?	Jahr / damaliges Alter in Jahren: _____
21	Haben Sie jemals etwas anderes als Zigaretten geraucht (z.B. Zigarren, Pfeife o. ä.)?	<input type="checkbox"/> 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein → 22
21a	In welchem Jahr haben Sie mit dem ...-Rauchen begonnen oder wie alt waren Sie damals?	Jahr / damaliges Alter in Jahren: _____
21b	Wann haben Sie mit dem ...-Rauchen aufgehört?	Jahr / damaliges Alter in Jahren: _____
22	Wie viel wird in Ihrem Haushalt von anderen geraucht?	<input type="checkbox"/> 1 sehr viel (> 5 Zigaretten pro Tag) <input type="checkbox"/> 2 viel (täglich) <input type="checkbox"/> 3 kaum (seltener als täglich) <input type="checkbox"/> 4 gar nicht
23	Wie viel wird von anderen Personen an Ihrem Arbeitsplatz geraucht?	<input type="checkbox"/> 1 sehr viel (> 5 Zigaretten pro Tag) <input type="checkbox"/> 2 viel (täglich) <input type="checkbox"/> 3 kaum (seltener als täglich) <input type="checkbox"/> 4 gar nicht <input type="checkbox"/> 5 trifft auf mich nicht zu

Anamnese

Datum: _____

PNr. : _____

24	Ist Ihr Ehepartner oder Partner Raucher?	<input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/> 2 nein <input type="checkbox"/> 3 trifft auf mich nicht zu
24a	Wie viel raucht ihr Ehepartner oder Partner?	<input type="checkbox"/> 1 Mehr als 20 Zigaretten pro Tag <input type="checkbox"/> 2 Weniger als 20 Zigaretten pro Tag
24b	Was raucht Ihr Ehepartner oder Partner?	<input type="checkbox"/> 1 Nur Zigaretten <input type="checkbox"/> 2 Außer Zigaretten auch Zigarren, Pfeife o. ä. <input type="checkbox"/> 3 Nur Zigarren, Pfeife o. ä.
25	Wie sind Sie heute angereist?	<input type="checkbox"/> Auto <input type="checkbox"/> Fahrrad <input type="checkbox"/> Bus <input type="checkbox"/> S-Bahn <input type="checkbox"/> U-Bahn <input type="checkbox"/> zu Fuß


Welche der nachstehend genannten **Symptome** verspüren Sie **aktuell**?

*(Bitte kreuzen Sie auf der Linie jeweils die Stelle an,
die Ihre Einschätzung am besten zum Ausdruck bringt.)*


1. Trockener Husten

überhaupt nicht  sehr stark


2. „Kratzen“ im Hals

überhaupt nicht  sehr stark


3. Schluckbeschwerden

überhaupt nicht  sehr stark


4. Husten mit Auswurf

überhaupt nicht  sehr stark


5. Pfeifendes / brummendes Atemgeräusch

überhaupt nicht  sehr stark


6. Engegefühl in der Brust

überhaupt nicht  sehr stark

7. Atemnot

überhaupt nicht  sehr stark


8. Niesreiz

überhaupt nicht  sehr stark


Welche der nachstehend genannten **Symptome** verspüren Sie **aktuell**?

*(Bitte kreuzen Sie auf der Linie jeweils die Stelle an,
die Ihre Einschätzung am besten zum Ausdruck bringt.)*


9. Fließschnupfen

überhaupt nicht  sehr stark


10. Stockschnupfen (verstopfte Nase)

überhaupt nicht  sehr stark


11. Brennen in der Nase

überhaupt nicht  sehr stark


12. Jucken in der Nase

überhaupt nicht  sehr stark


13. Kopfschmerzen

überhaupt nicht  sehr stark


14. Schwindelgefühl

überhaupt nicht  sehr stark

15. Kreislaufstörung

überhaupt nicht  sehr stark


16. Übelkeit

überhaupt nicht  sehr stark


Welche der nachstehend genannten **Symptome** verspüren Sie **aktuell**?

*(Bitte kreuzen Sie auf der Linie jeweils die Stelle an,
die Ihre Einschätzung am besten zum Ausdruck bringt.)*


17. Brennen der Augen

überhaupt nicht  sehr stark


18. Trockenheit der Augen

überhaupt nicht  sehr stark


19. „Müde“ Augen

überhaupt nicht  sehr stark


20. Jucken der Augen

überhaupt nicht  sehr stark

21. Juckreiz der Haut

überhaupt nicht  sehr stark

22. Hautausschlag

überhaupt nicht  sehr stark

Pb: _____

Wie war Ihr **Wohlbefinden** am Expositionsort?

*(Bitte kreuzen Sie auf der Linie unten die Stelle an,
die Ihre Einschätzung am besten zum Ausdruck bringt.)*

äußerst
schlecht



äußerst
gut

Pb: _____

Wie **stark** haben Sie einen **Geruch** am Expositionsort wahrgenommen?

*(Bitte kreuzen Sie auf der Linie unten die Stelle an,
die Ihre Einschätzung am besten zum Ausdruck bringt.)*

gar
nicht



äußerst
stark

Pb: _____

Wie sehr haben Sie sich durch einen **Geruch** am Expositionsort **belästigt** gefühlt?

*(Bitte kreuzen Sie auf der Linie unten die Stelle an,
die Ihre Einschätzung am besten zum Ausdruck bringt.)*

gar
nicht



äußerst
stark

Pb: _____

Wie sehr haben Sie sich durch die Umgebung am Expositionsort
insgesamt **beeinträchtigt** gefühlt?

*(Bitte kreuzen Sie auf der Linie unten die Stelle an,
die Ihre Einschätzung am besten zum Ausdruck bringt.)*

gar
nicht



äußerst
stark

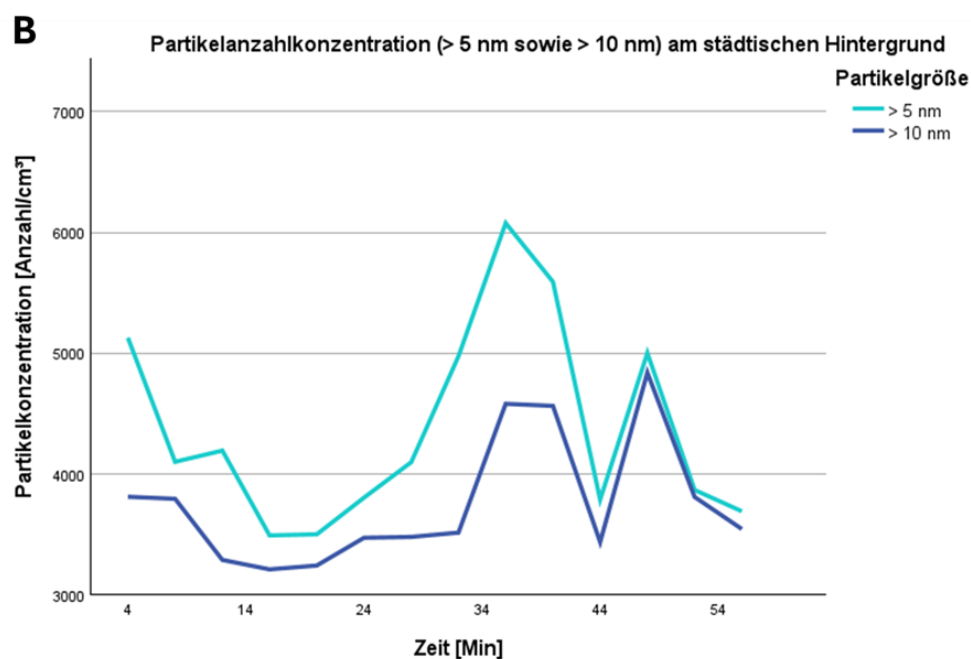
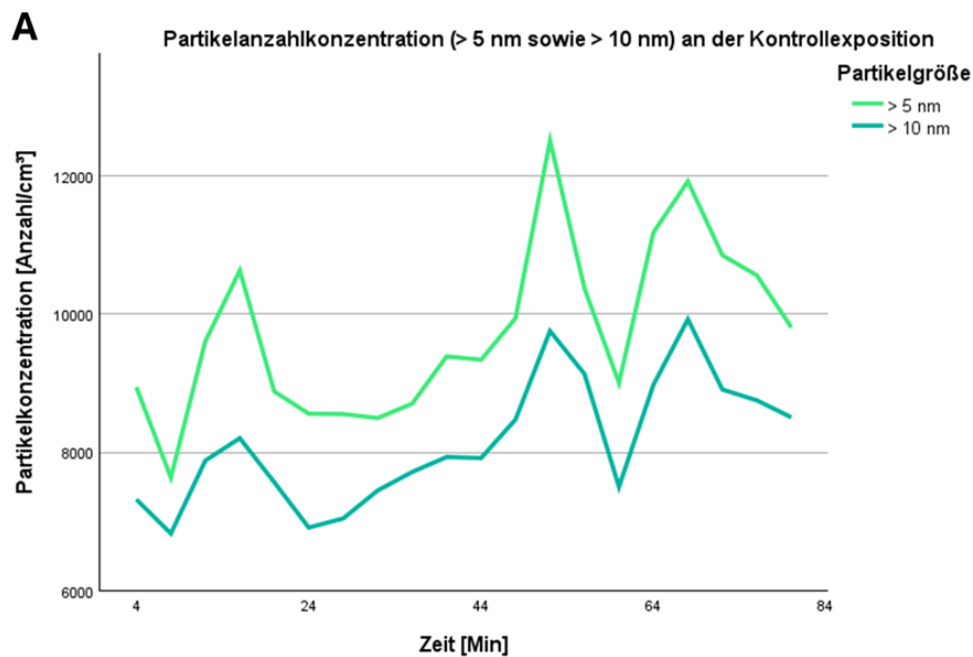
Pb: _____

Freie Kommentare oder Anmerkungen:

[illegible]

Anhang B: Umgebungsmessungen durch das LGL

Die Auswahl der Expositionsorte wurde durch ergänzende Messungen mit einem SMPS + C-System überprüft. Diese Messungen erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) von Herrn Dr. Richard Winterhalter. Die gewonnenen Messdaten gingen in die endgültige Festlegung der Expositionsorte ein.



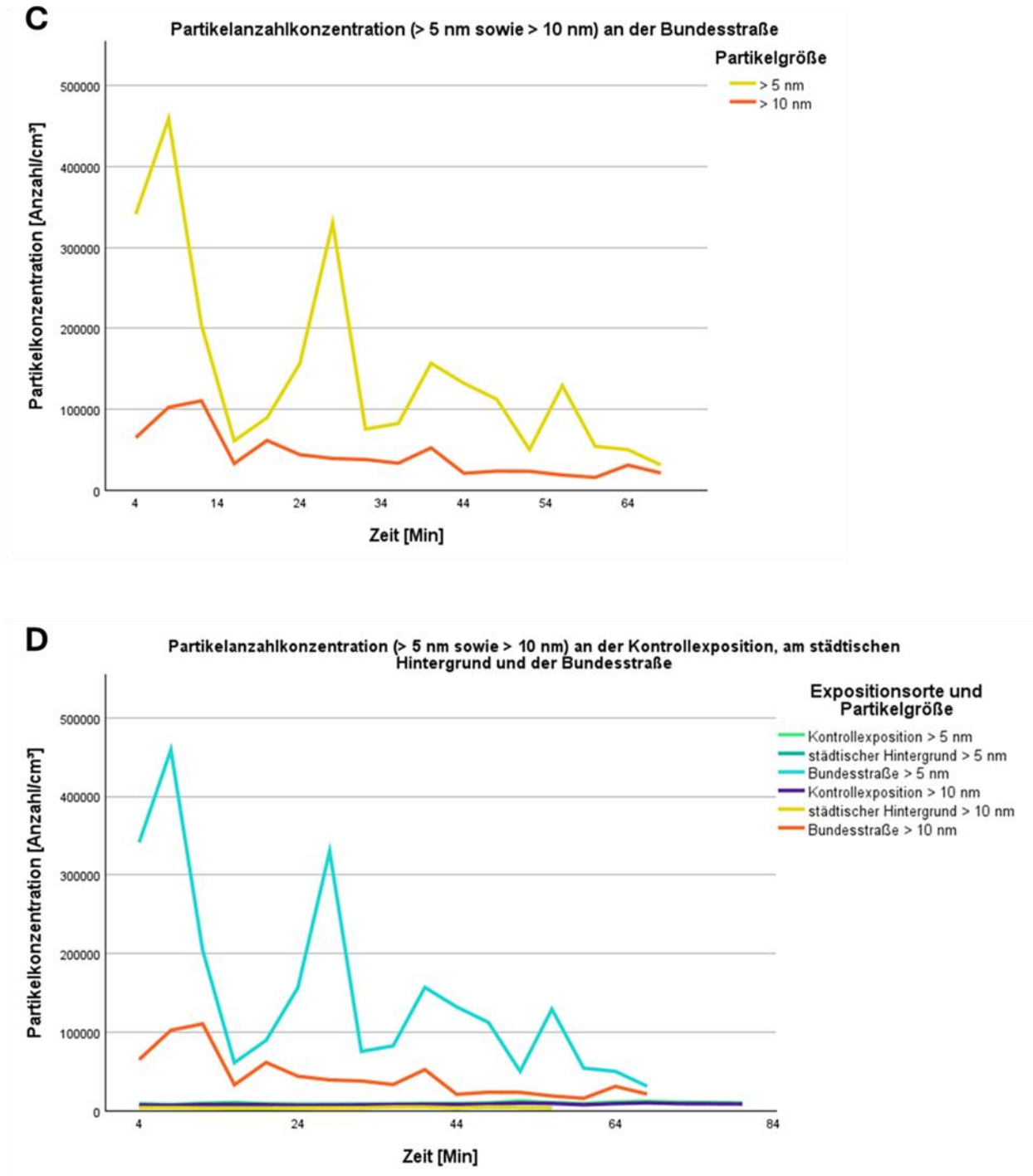


Abbildung 17: Messungen mit dem SMPS+C-System durch das Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) zur Absicherung der endgültigen Auswahl der Expositionsorte.

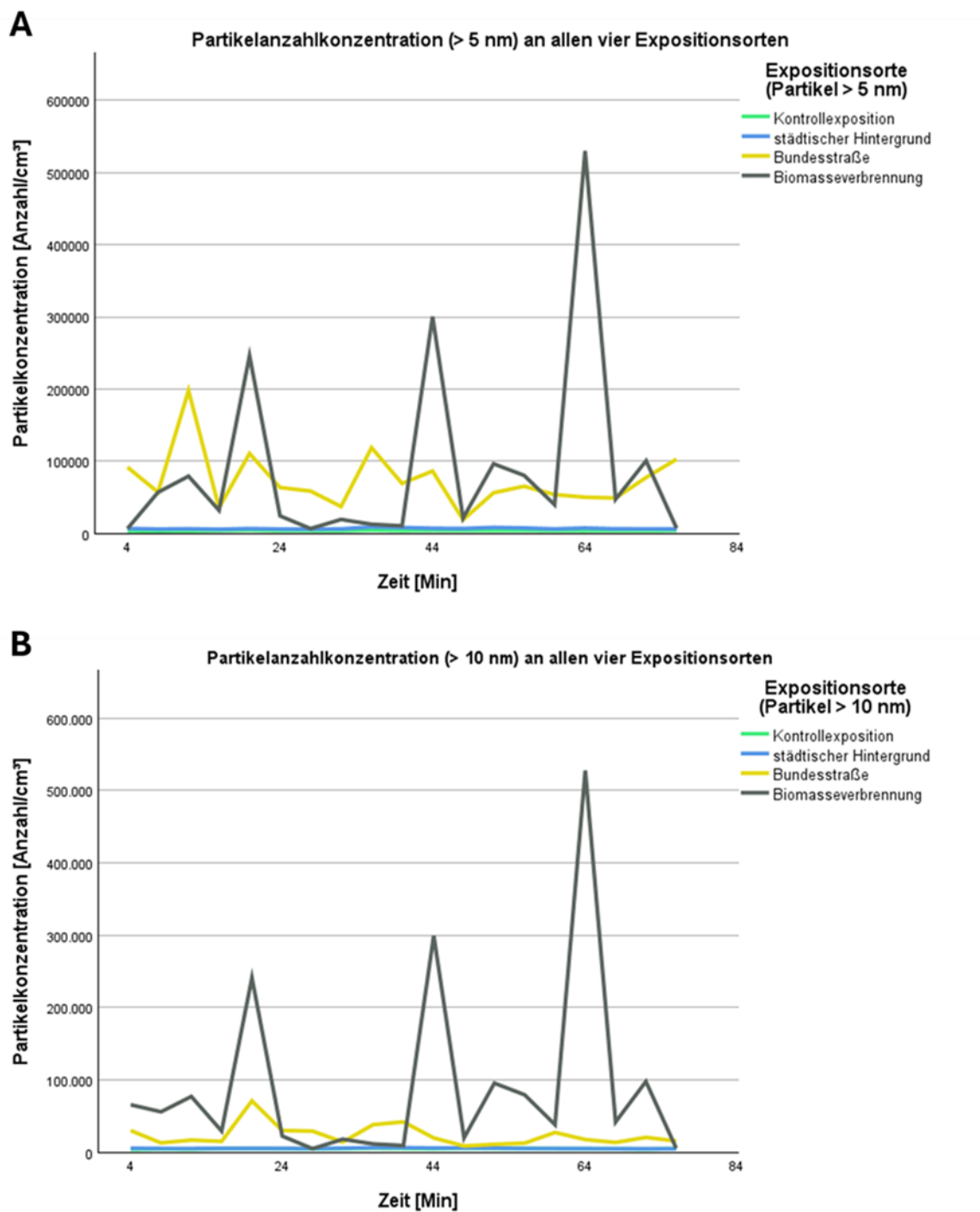
Die Messungen erfolgten am 24.02.2022 (Bundesstraße), 17.03.2022 (städtischer Hintergrund) und 22.03.2022 (Kontrollexposition). Die Partikelanzahlkonzentration in Anzahl/cm³ wurde für Partikel größer 5 nm sowie für Partikel größer 10 nm getrennt erfasst. Alle 4 Minuten wurde ein neuer Messpunkt aufgezeichnet. Die Partikelanzahlkonzentrationen sind für die Kontrollexposition (A), den städtischen Hintergrund (B), die Bundesstraße (C) sowie für alle drei Expositionsorte zusammen (D) dargestellt.

In Abbildung 17 sind die Ergebnisse der Messungen dargestellt, die am 24.02.2022 (Bundesstraße), 17.03.2022 (städtischer Hintergrund) und 22.03.2022 (Kontrollexposition) durchgeführt wurden. Die Partikelanzahlkonzentration in Anzahl/cm³ wurde für Partikelgrößen größer 5 nm sowie größer 10 nm getrennt erfasst. Bei der Kontrollexposition zeigte sich ein paralleler Verlauf der Partikelanzahlkonzentrationen für beide Partikelgrößen größer 5 nm und größer 10 nm. Die Partikelzahl nahm im Verlauf der Messung tendenziell zu, wobei die Zahl der Partikel größer 5 nm deutlich über derjenigen der Partikel größer 10 nm lag. Die Maximalwerte für Partikel größer 5 nm erreichten etwa 12.000 #/cm³, während die für Partikel größer 10 nm knapp unter 10.000 #/cm³ lagen (Abbildung 17A).

Ein ähnlicher Verlauf war auch am städtischen Hintergrund zu beobachten, wobei die Konzentration der Partikel größer 5 nm erneut deutlich über der der Partikel größer 10 nm lag. Die Partikel größer 5 nm erreichten einen Maximalwert von etwa 6.000 #/cm³, während Partikel größer 10 nm einen Maximalwert von knapp 5.000 #/cm³ erreichten. Im Durchschnitt lagen die Partikelanzahlkonzentrationen beider Partikelgrößen am städtischen Hintergrund unterhalb der Werte der Kontrollexposition (Abbildung 17B).

Die höchsten Partikelanzahlkonzentrationen wurden an der Bundesstraße gemessen, mit etwa 480.000 #/cm³ für Partikel größer 5 nm und etwa 100.000 #/cm³ für Partikel größer 10 nm. Im Verlauf der Messung war insgesamt eine abnehmende Tendenz zu beobachten (Abbildung 17C). In der Gesamtübersicht lagen die Partikelanzahlkonzentrationen der Kontrollexposition sowie des städtischen Hintergrunds deutlich unter den Werten der Bundesstraße (Abbildung 17D).

An vier weiteren Terminen wurden in Zusammenarbeit mit dem Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit wiederholt Messungen an den vier finalen Expositionsorten während der 75-minütigen Probandenexposition durchgeführt. Die Messungen fanden an den folgenden Tagen statt: 28. Juni 2023 (Biomasseverbrennung), 29. Juni 2023 (Kontrollexposition), 4. Juli 2023 (Bundesstraße) und 11. Juli 2023 (städtischer Hintergrund).



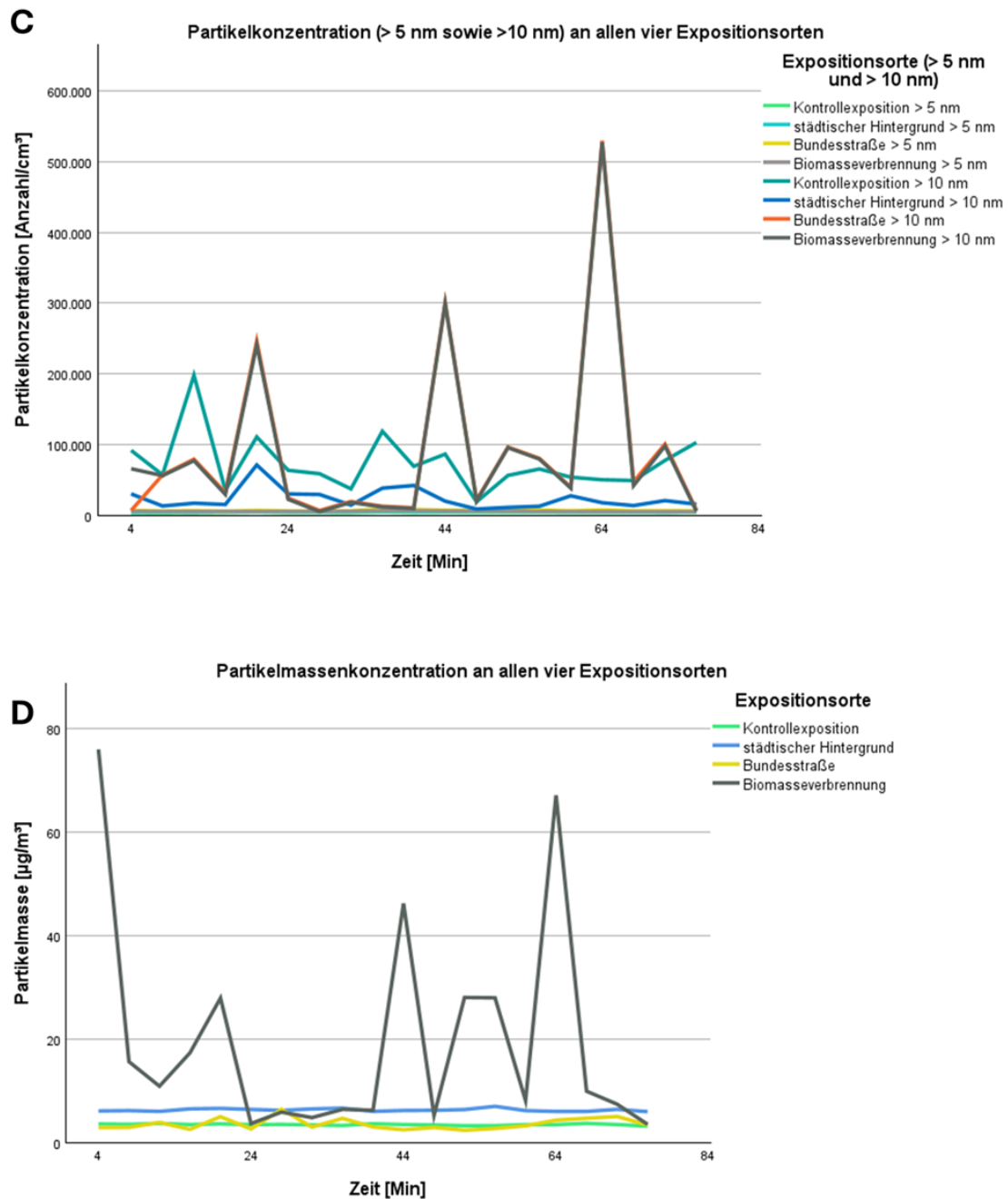


Abbildung 18: Ergebnisse der Messungen an den vier finalen Expositionsorten während der 75-minütigen Probandenexposition in Kooperation mit dem LGL.

Die Messungen erfolgten am 28.06.2023 (Biomasseverbrennung), 29.06.2023 (Kontrollexposition), 04.07.2023 (Bundesstraße) sowie am 11.07.2023 (städtischer Hintergrund). Der Verlauf der Partikelanzahlkonzentration für Partikel mit einer Größe von mehr als 5 nm ist in Abbildung A dargestellt, während Partikel größer als 10 nm in Abbildung B gezeigt werden. Eine Gesamtübersicht der Partikelanzahlkonzentration für beide Partikelgrößen ist in Abbildung C gezeigt. In Abbildung D ist die entsprechende Partikelmassenkonzentration an allen vier Expositionsorten abgebildet.

Die Partikelanzahlkonzentration für Partikel größer 5 nm an allen vier Expositionsorten ist in Abbildung 18A dargestellt. Für die Kontrollexposition sowie des städtischen Hintergrunds verlief

die Partikelanzahlkonzentration konstant, während sie an der Bundesstraße und bei der Biomasseverbrennung stärkeren Schwankungen unterlag. Mit Maximalwerten von etwa 200.000 $\text{\#}/\text{cm}^3$ an der Bundesstraße und etwa 250.000 bis 530.000 $\text{\#}/\text{cm}^3$ bei der Biomasseverbrennung zeigten diese beiden Expositionsorte deutliche Schwankungen, da zwischen den Maximalwerten auch Werte unterhalb von 100.000 $\text{\#}/\text{cm}^3$ gemessen wurden. Die Partikelanzahlkonzentration für Partikel größer 10 nm zeigte einen ähnlichen Verlauf wie bei den Partikeln größer als 5 nm.

Bei der Kontrollexposition und dem städtischen Hintergrund blieb die Konzentration relativ konstant und wies kaum Schwankungen auf. Der Maximalwert an der Bundesstraße lag bei etwa 80.000 $\text{\#}/\text{cm}^3$ und war damit deutlich niedriger als der Maximalwert für Partikel größer als 5 nm. Der Verlauf sowie die Maximalwerte bei der Biomasseverbrennung, die bei etwa 250.000, 300.000 sowie 530.000 $\text{\#}/\text{cm}^3$ lagen, entsprachen nahezu denen für die Partikel größer als 5 nm (Abbildung 18B). Die Gesamtdarstellung beider Partikelgrößen, größer 5 nm sowie größer 10 nm, ist in Abbildung 18C gegeben.

In Abbildung 18D ist die entsprechende Partikelmassenkonzentration an allen vier Expositionsorten dargestellt. Bei der Kontrollexposition zeigte sich ein relativ konstanter und niedriger Verlauf der Partikelmasse. Die Partikelmasse am städtischen Hintergrund war höher als die der Kontrollexposition. An der Bundesstraße schwankte die Partikelmassenkonzentration, wobei sie zwischen den Werten der Kontrollexposition und des städtischen Hintergrunds lag. Die Partikelmasse an der Biomasseverbrennung wies deutliche Schwankungen auf und erreichte intermittierend Maximalwerte von etwa 75, 25, 45 und 65 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Anhang C: Transferfahrten

Zusätzlich wurde bei sechs Studienteilnehmern (3 Frauen und 3 Männer) ein Studientermin mit allen Messungen, doch ohne zwischenzeitliche Exposition durchgeführt, um mögliche Effekte des Transfers im Verkehr zu detektieren, die für Unterschiede der Messungen nach versus vor Exposition verantwortlich sein könnten. Die Messungen folgten in der gleichen Sequenz wie bei den Expositionsterminen. Zu diesem Zweck erfolgten eine Hin- und Rückfahrt zum Expositionsort der Biomasseverbrennung, in der gleichen Manier wie an den Expositionsterminen, doch stiegen die Probanden bei Ankunft am Expositionsort nicht aus, sondern der Fahrdienst fuhr ohne Unterbrechung zum arbeitsmedizinischen Labor in Großhadern zurück.

Die Änderungen der physiologischen Parameter nach den Transferfahrten/Untersuchungen wiesen keine offensichtlichen Abweichungen im Vergleich zu den Änderungen während der Expositionstermine auf. In Tabelle 10 sind die Mediane und Quartile der Lungenfunktions- und kardiovaskulären Messungen vor und nach den Transferfahrten/Untersuchungen sowie deren prozentuale Änderungen ($\Delta\%$) dargestellt. Die Vergleiche zwischen den Werten vor und nach der Transferfahrt erfolgten mit dem Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks-Test. Die Vor- und Nachwerte der einzelnen Lungenfunktionsparameter sowie der kardiovaskulären Outcomes zeigten i.A. keine statistisch signifikanten Unterschiede. Naturgemäß trat jedoch für eCO ein statistisch signifikanter Anstieg von 2,5 ppm auf 10,5 ppm auf, da bei der Diffusionsmessung vor den Fahrten durch die Inhalation des Testgases unter anderem CO eingeatmet worden war. Somit war anzunehmen, dass die Änderungen, die an den Expositionstagen in Bezug auf AV, DLNO und Herzfrequenz auftraten, sowie die analogen Tendenzen für einige andere Messgrößen, nicht auf die Fahrten im Verkehr zurückzuführen waren.

Ergebnisvariable	Vor	Nach	$\Delta\%$	p-Wert
FEV ₁ [L]	3,96 (3,78; 5,41)	3,94 (3,78; 5,59)	0,05 (-0,03; 0,18)	0,249
FVC [L]	4,89 (4,43; 6,73)	4,86 (4,43; 6,80)	0,03 (-0,08; 0,07)	0,833
FEV ₁ / FVC [%]	80,30 (79,20; 84,90)	82,20 (79,65; 85,08)	1,10 (0,15; 2,18)	0,116
DLCO [ml/mmHg]	32,10 (25,53; 39,95)	31,05 (25,15; 36,58)	-1,05 (-2,78; -0,03)	0,075
DLNO [ml/mmHg]	158,95 (135,35; 204,50)	151,60 (136,45; 190,90)	-4,00 (-13,53; 2,50)	0,173
KCO [DLCO/L]	4,67 (4,20; 4,92)	4,45 (4,13; 4,78)	-0,13 (-0,23; 0,02)	0,080
KNO [DLNO/L]	23,00 (22,27; 24,56)	22,62 (21,78; 24,23)	-0,46 (-1,06; 0,15)	0,249
IV [L]	4,89 (4,48; 6,69)	4,85 (4,38; 6,64)	-0,05 (-0,15; 0,04)	0,345
AV [L]	6,66 (6,01; 8,69)	6,48 (6,00; 8,54)	-0,15 (-0,25; 0,09)	0,172
FeNO [ppb]	25,50 (21,50; 30,75)	26,00 (20,25; 40,25)	2,00 (-2,50; 9,50)	0,344
CO [ppm]	2,50 (1,00; 6,25)	10,50 (8,75; 13,00)	7,00 (6,75; 8,25)	0,026
systolischer Blutdruck [mmHg]	131,50 (122,50; 139,25)	136,00 (129,75; 137,25)	2,00 (-2,00; 9,00)	0,343
diastolischer Blutdruck [mmHg]	78,00 (71,50; 89,25)	82,50 (76,50; 84,50)	1,00 (-3,75; 6,25)	0,786
Herzfrequenz [Schläge/Minute]	65,50 (62,00; 78,00)	64,50 (59,00; 75,50)	-4,00 (-10,25; 5,75)	0,524
RHI	2,11 (1,77; 2,54)	2,45 (1,69; 2,88)	0,09 (-0,28; 0,59)	0,6

Tabelle 10: Vor- und Nachwerte sowie relativer Unterschied ($\Delta\%$) der Lungenfunktions- und kardiovaskulärer Ergebnisse von der Transferfahrt/Untersuchung.

Dargestellt sind Mediane und in Klammern die Quartile. Die Vergleiche zwischen den Werten vor und nach jeder Transferfahrt/Untersuchung erfolgten mit dem Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks-Test. FEV₁ = forciertes Expirationsvolumen in 1 s, FVC = forcierte Vitalkapazität, DLCO = Lungentransferfaktor für Kohlenmonoxid, DLNO = Lungentransferfaktor für Stickstoffmonoxid, KCO = Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid, KNO = Transferkoeffizient für Stickstoffmonoxid, IV = inspiratorisches Volumen, AV = Alveolarvolumen, FeNO = fraktioniertes ausgeatmetes Stickstoffmonoxid, RHI = Reactive Hyperemia Index.

Anhang D: Analyse von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen an den Expositionsorten

In der vorliegenden Analyse wurden verschiedene polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) quantifiziert, darunter Pyren, Fluoranthen, Benzo[a]anthracen, Chrysen und Triphenylen (Koelution), sowie Summe Benzo[b], [j] und [k] fluoranthen (Koelution), Benz[e]pyren, Benz[a]pyren, Perylen, Indeno[1,2,3-cd]pyren, Benzo[ghi]perylen, Dibenzo[a,h]anthracen und Coronen.

Pyren und Fluoranthen wiesen relativ hohe Analysewerte und eine erhebliche Variabilität in den Feldblindproben auf. Aufgrunddessen wurden diese beiden PAK von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Für Coronen lagen nur wenige Messwerte oberhalb der Bestimmungsgrenze, weshalb auch dieser Stoff aus der Auswertung ausgeschlossen wurde. Da die ersten Proben und Analysen zu Beginn der Studie technische Anpassungen erforderten, wurden diese Proben (d.h. die ersten Expositionstermine) ebenfalls nicht in die Auswertung einbezogen. Daher basiert die dargestellte Analyse auf einer reduzierten Anzahl von Expositionsterminen: Kontrolle n=22, städtischer Hintergrund n=22, Bundesstraße n=24 und Biomasseverbrennung n=25.

Die Muster der analysierten polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK) an den verschiedenen Expositionsorten sind in Tabelle 11 dargestellt. Insgesamt zeigte sich eine vergleichbare Verteilung der PAK über die Expositionsorte der Kontrollexposition, des städtischen Hintergrunds sowie der Bundesstraße, wobei an der Biomasseverbrennung bei allen PAK deutlich höhere Werte zu beobachten waren. Dabei machten Chrysen + Triphenylen den höchsten Anteil mit 14,0 ng/m³ aus, gefolgt von Benzo[a]anthracen mit 9,3 ng/m³ bei der Biomasseverbrennung. Benzo[g,h,i]perylen zeigte die niedrigsten Werte an allen Expositionsorten. Perylen lag bei der Kontroll-Exposition unterhalb der Bestimmungsgrenze.

Aufgrund technischer Anpassungen und der Tatsache, dass viele Messwerte, insbesondere für Perylen, Indeno[1,2,3-cd]pyren, Dibenzo[a,h]anthracen und Benzo[g,h,i]perylen, unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen, wurde auf eine Imputation der fehlenden Werte verzichtet. Eine Ersetzung dieser Werte erschien als zu unsicher, um darauf basierend statistische Vergleiche anzustellen, da die Zuverlässigkeit der Daten und die Überprüfbarkeit der Ergebnisse nicht gewährleistet werden konnte.

PAK [ng/m ³]	Kontroll- exposition	städtischer Hintergrund	Bundes- straße	Biomasse- verbrennung
Benzo[a]anthracen	0,04 (0,02; 0,06)	0,07 (0,03; 0,12)	0,2 (0,13; 0,25)	9,3 (1,80; 14,00)
Chrysen + Triphenylen	0,19 (0,12; 0,25)	0,22 (0,19; 0,30)	0,44 (0,34; 0,50)	14,0 (3,75; 20,50)
Summe Benzo [b+j+k]fluoranthren	0,03 (0,03; 0,04)	0,05 (0,04; 0,09)	0,09 (0,06; 0,16)	4,4 (1,40; 7,75)
Benzo[e]pyren	0,06 (0,04; 0,11)	0,07 (0,05; 0,15)	0,14 (0,08; 0,22)	5,2 (1,85; 8,85)
Benzo[a]pyren	0,04 (0,01; 0,06)	0,08 (0,04; 0,14)	0,09 (0,05; 0,15)	4,2 (1,31; 6,70)
Perylen	<BG	0,05 (0,03; 0,11)	0,06 (0,04; 0,1)	0,95 (0,43; 1,4)
Indeno[1,2,3-cd]pyren	0,02 (0,01; 0,28)	0,05 (0,01; 0,15)	0,14 (0,05; 0,34)	7,25 (1,85; 14,00)
Dibenzo[a,h]anthracen	0,09 (0,09; 0,09)	0,07 (0,07; 0,07)	0,09 (0,08; 0,11)	0,86 (0,28; 3,1)
Benzo[g,h,i]perylene	0,01 (0,01; 0,01)	0,01 (0,01; 0,01)	0,01 (0,01; 0,02)	0,21 (0,09; 0,29)

Tabelle 11: Mediane und Quartile (in Klammern) der analysierten polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK) an den vier verschiedenen Expositionsorten.

<BG = Messwerte lagen unterhalb der Bestimmungsgrenze.

Anhang D: EKG-Auswertung

Eine vorläufige Auswertung der EKG-Parameter ist in Tabelle 12 dargestellt. Vor der Exposition wurde die Herzfrequenz (HR) in Schlägen pro Minute (min^{-1}) an den verschiedenen Expositionsorten wie folgt gemessen: $74,62 \text{ min}^{-1}$ (Kontrollexposition), $75,30 \text{ min}^{-1}$ (städtischer Hintergrund), $71,20 \text{ min}^{-1}$ (Bundesstraße) und $74,97 \text{ min}^{-1}$ (Biomasseverbrennung). Nach der Exposition sank die Herzfrequenz auf folgende Werte ab: $73,45 \text{ min}^{-1}$ (Kontrollexposition), $72,75 \text{ min}^{-1}$ (städtischer Hintergrund), $70,27 \text{ min}^{-1}$ (Bundesstraße) und $71,01 \text{ min}^{-1}$ (Biomasseverbrennung). Diese Werte lagen insgesamt unter den Medianwerten vor der Exposition. Besonders bei der Biomasseverbrennung war der Rückgang der Herzfrequenz statistisch signifikant.

Im Vergleich zu den Werten vor der Exposition fand sich nach Exposition an allen vier Expositionsorten eine statistisch signifikante Zunahme der SDNN (Standardabweichung aller NN-Intervalle). Die Werte stiegen von $113,44 \text{ ms}$ auf $146,18 \text{ ms}$ (Kontrollexposition), von $116,77 \text{ ms}$ auf $137,14 \text{ ms}$ (städtischer Hintergrund), von $129,56 \text{ ms}$ auf $155,72 \text{ ms}$ (Bundesstraße) und von $117,62 \text{ ms}$ auf $149,00 \text{ ms}$ (Biomasseverbrennung). Damit nahm die Variabilität der zeitlichen Abstände zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen zu.

Entsprechend zeigte sich nach der Exposition bei allen Expositionsorten eine Zunahme der Herzratenvariabilität (HRVI, HRV triangular index, integral of the density of the RR interval histogram divided by its height). In der Kontrolle stieg der Wert von $33,55 \text{ ms}$ auf $36,93 \text{ ms}$, im städtischen Hintergrund von $34,75 \text{ ms}$ auf $35,46 \text{ ms}$, an der Bundesstraße von $38,04 \text{ ms}$ auf $41,01 \text{ ms}$ und bei der Biomasseverbrennung von $35,13 \text{ ms}$ auf $37,22 \text{ ms}$. Ein ähnlicher Anstieg der Werte nach Exposition, wie er bereits bei der SDNN und HRVI beobachtet wurde, zeigte sich auch statistisch signifikant bei der SDANN (Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle in allen Fünf-Minuten der gesamten Aufzeichnung). Der Anstieg war wie folgt: von $60,77 \text{ ms}$ auf $73,82 \text{ ms}$ bei der Kontrollexposition, von $54,70 \text{ ms}$ auf $83,53 \text{ ms}$ am städtischen Hintergrund, von $60,34 \text{ ms}$ auf $77,22 \text{ ms}$ an der Bundesstraße und von $52,12 \text{ ms}$ auf $81,83 \text{ ms}$ bei der Biomasseverbrennung. An allen vier Expositionsorten wurde im Vergleich zu den Werten vor der Exposition ein Anstieg der RMSSD-Werte (Root Mean Square of Successive Differences) festgestellt. Bei der Kontrollexposition stiegen die Werte von $43,17 \text{ ms}$ auf $47,61 \text{ ms}$, und auch bei der Biomasseverbrennung kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg von $41,44 \text{ ms}$ auf $50,57 \text{ ms}$. Beim städtischen Hintergrund sowie an der Bundesstraße fiel der Anstieg jedoch geringer aus: von $42,04 \text{ ms}$ auf $42,64 \text{ ms}$ (städtischer Hintergrund) und von $46,33 \text{ ms}$ auf $44,54 \text{ ms}$ (Bundesstraße).

Kontrollexposition				
	vor	nach	$\Delta\%$	p-Wert
HR [min ⁻¹]	74,6 (64,8; 81,6)	73,5 (62,8; 81,5)	-2,7 (-6,8; 4,4)	0,223
SDNN [ms]	113,4 (104,9; 141,8)	146,2 (110,7; 170,1)	20,5 (8,7; 32,1)	<0,001
HRVI [ms]	33,6 (29,5; 42,3)	36,9 (27,7; 44,2)	3,4 (-4,8; 18,3)	0,168
SDANN [ms]	60,78 (42,4; 81,0)	73,8 (68,2; 108,6)	41,0 (16,0; 66,4)	<0,001
RMSSD [ms]	43,2 (31,9; 51,4)	47,6 (34,3; 54,1)	3,5 (-4,5; 17,5)	0,033
pNN50 [%]	23,0 (12,6; 31,2)	25,3 (13,6; 31,2)	-0,5 (-7,4; 25,6)	0,211
Städtischer Hintergrund				
HR [min ⁻¹]	75,3 (66,9; 82,1)	72,8 (65,5; 79,2)	-1,2 (-6,4; 2,5)	0,426
SDNN [ms]	116,8 (97,3; 137,7)	137,1 (112,0; 155,7)	2,9 (14,0; 33,7)	0,003
HRVI [ms]	34,8 (31,8; 39,4)	35,5 (28,5; 40,6)	-2,6 (-11,7; 5,3)	0,758
SDANN [ms]	54,7 (47,0; 72,6)	83,5 (68,1; 102,9)	41,0 (16,0; 66,4)	0,004
RMSSD [ms]	42,0 (32,4; 48,8)	42,6 (34,6; 51,2)	-5,4 (0,2; 13,1)	0,661
pNN50 [%]	20,4 (12,6; 29,2)	19,9 (13,8; 29,4)	5,6 (-71,0; 51,5)	0,910
Bundesstraße				
HR [min ⁻¹]	71,2 (63,5; 80,1)	70,3 (66,5; 77,5)	-0,6 (-6,7; 4,5)	0,445
SDNN [ms]	129,6 (103,8; 138,4)	155,7 (123,5; 163,3)	-0,4 (18,8; 36,5)	0,002
HRVI [ms]	38,0 (30,7; 43,1)	41,0 (30,6; 48,6)	11,6 (-12,5; 25,8)	0,082
SDANN [ms]	60,3 (41,3; 76,3)	77,2 (56,6; 100,2)	20,3 (-15,7; 116,9)	0,023
RMSSD [ms]	46,3 (33,7; 55,5)	44,5 (38,1; 61,4)	0,7 (-8,2; 19,8)	0,322
pNN50 [%]	25,6 (13,2; 31,2)	21,8 (16,2; 37,1)	-0,1 (-18,6; 27,2)	0,709
Biomasseverbrennung				
HR [min ⁻¹]	75,0 (65,5; 80,1)	71,0 (64,2; 76,3)	-2,8 (-6,8; 1,0)	0,023
SDNN [ms]	117,6 (105,1; 139,5)	149,0 (127,3; 161,5)	19,8 (12,8; 30,0)	<0,001
HRVI [ms]	35,1 (28,1; 40,3)	37,2 (32,7; 43,6)	4,2 (-7,5; 20,4)	0,217
SDANN [ms]	52,1 (40,3; 72,0)	81,9 (62,8; 112,0)	55,1 (11,4; 104,5)	0,002
RMSSD [ms]	41,4 (33,0; 55,1)	50,6 (37,0; 55,9)	5,3 (-1,0; 9,3)	0,039
pNN50 [%]	21,9 (13,4; 33,1)	25,9 (16,4; 33,9)	8,1 (-1,9; 21,0)	0,058

Tabelle 12: Übersicht der EKG-Parameter vor und nach der 75-minütigen Exposition sowie relativer Unterschied der EKG-Parameter im Vergleich zu den Werten vor der Exposition ($\Delta\%$), basierend auf den Medianwerten und Quartilen der gesamten EKG-Aufzeichnung.

Vergleiche zwischen den Werten vor und nach jeder Exposition erfolgten mit dem Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks-Test; die angegebenen p-Werte beziehen sich auf diese Vergleiche. In den Klammern sind die Quartile gezeigt. HR = Herzfrequenz, SDNN = Standardabweichung aller NN-Intervalle, HRVI = Herzfrequenzvariabilität, SDANN = Standardabweichung der Mittelwerte der NN-Intervalle in allen 5-Minuten-Segmenten der gesamten Aufzeichnung, RMSSD = Root Mean Sum of Squared Distance, pNN50 = NN50-Anzahl geteilt durch die Gesamtzahl aller NN-Intervalle.

Bei pNN50 (Prozentsatz aller RR-Intervalle, die sich um mindestens 50 Millisekunden vom vorhergehenden Intervall unterscheiden) wurde nach den Expositionen teils eine Zunahme festgestellt, sowohl bei der Kontrollexposition (von 22,95 % auf 25,34 %) als auch bei der Biomasseverbrennung (von 21,85 % auf 25,88 %). Im Gegensatz dazu kam es beim städtischen Hintergrund (von 20,36 % auf 19,87 %) sowie an der Bundesstraße (von 25,56 % auf 21,83 %) zu einer Abnahme des pNN50 nach der Exposition.

Ein Vergleich der prozentualen Änderungen (nach der Exposition im Vergleich zu den Werten vor der Exposition) zwischen den vier Expositionsorten ergab mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman keine signifikante Veränderung bei den EKG-Markern.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt

Herrn **Prof. Dr. Dennis Nowak** für die Möglichkeit, meine Promotion am Institut durchführen zu dürfen. Ich schätze die ausgeprägte gegenseitige Hilfsbereitschaft und das kollegiale Arbeitsumfeld am Institut sehr. Ich danke ich für die hilfreichen Anmerkungen und das konstruktive Feedback zu meinen wissenschaftlichen Arbeiten. Ebenso danke ich für die Bereitstellung des Gartens für die Expositionstermine der Biomasseverbrennung.

Herrn **Priv.-Doz. Dr. Stefan Karrasch** danke ich herzlich für die stets hilfsbereite und unterstützende Begleitung, während der gesamten Promotion. Für das mir entgegengebrachte Vertrauen, seine Geduld sowie die wertvollen Ratschläge und Ideen zur Umsetzung dieser Arbeit bin ich ihm sehr dankbar. Besonders schätze ich, dass er mir auch in dringenden Situationen immer schnell und lösungsorientiert zur Seite stand.

Herrn **Priv.-Doz. Dr. Rudolf A. Jörres**, für die wertvolle und stets verlässliche Unterstützung bei der Datenauswertung und bei der Erstellung von Textentwürfen. Besonders schätze ich die vielen lehrreichen und interessanten Gespräche, die nicht nur meine wissenschaftliche Perspektive erweiterten, sondern auch zu meiner persönlichen Entwicklung beitrugen. Darüber hinaus danke ich für die Leihgaben diverser Bücher.

Der Comprehensive Molecular Analytics Arbeitsgruppe des Helmholtz Zentrums München, insbesondere **Dr. Jürgen Schnelle-Kreis, Dr. Gert Jakobi, Dr. Jürgen Orasche, Dr. Nadine Gawlittag, Sandra Priel, Anusmita Das** und weiteren Mitarbeiterinnen. Ich danke ganz herzlich für die Bereitstellung sämtlicher Geräte, die Unterstützung bei der Datenauswertung, wertvolle Anregungen zum Paperentwurf sowie die stets freundliche Aufnahme, wenn ich zu Gast war. Ich danke vor allem Jürgen die Durchführung der PAK-Analysen und Bereitstellung der Daten.

Herrn **Prof. Dr. Mark Wenig** und Herrn **Dr. Sheng Ye** vom Meteorologischen Institut der LMU München für hilfreiche Anmerkungen zum Paperentwurf. Ein besonderer Dank geht an Sheng, der bei Problemen mit dem AIRQUIX stets schnell und kompetent zur Seite stand und für jede Herausforderung eine Lösung parat hatte.

Herrn **Dr. Felix Forster** für die Durchführung der Regressionsanalysen und den hilfreichen Anregungen zum Paperentwurf sowie zu dieser Doktorarbeit.

Herrn **Dr. Richard Winterhalter** vom LGL für die Durchführung der Messungen an den Expositionsorten, die fachkundige Unterstützung bei der Auswahl der finalen Expositionsorte und Bereitstellung und Aufbereitung der Messergebnisse an den (möglichen) Expositionsorten.

Herrn **Alexander Müller** von der TUM für die Kooperation und der Auswertung der EKG-Daten.

Frau **Dr. Kathrin Kahnert** für wertvolle Anregungen und die Möglichkeit, auf ihrer Station zu hospitieren.

Herrn **Dr. Stefan Rakete** für die Leihgabe diverser Geräte und hilfreiche Anmerkungen.

Allen **mitwirkenden Personen des Bayrischen Projektverbundes "BayUFP - Messung, Charakterisierung, Bewertung ultrafeiner Partikel"** u.a. **Prof. Dr. Anke Nölscher** und **Elisabeth Eckenberger**, für die wunderbare Gelegenheit, an diesem Projekt mitzuwirken. Die regelmäßigen Treffen in Erlangen haben die Zusammenarbeit weiter gestärkt und einen fruchtbaren Austausch zwischen allen Projektbeteiligten ermöglicht. Die zahlreichen Anregungen haben die Qualität des Projekts erheblich bereichert und neue Perspektiven eröffnet.

Allen **Studienteilnehmerinnen** und **Studienteilnehmern** für ihre freundliche Mitwirkung, ihren Einsatz und ihre geduldige Ausdauer während der Studientermine.

Dem **SBS-Fahrdienst** für ihre unkomplizierte Zusammenarbeit und Flexibilität angesichts der begrenzten Vorhersagbarkeit der Wetterbedingungen.

Affidavit



Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Folwarczny, Elisabeth Anna

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Akute gesundheitliche Effekte ultrafeiner Partikel

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 12.03.2025

Ort, Datum

Elisabeth Anna Folwarczny

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung



Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Folwarczny, Elisabeth Anna

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Akute gesundheitliche Effekte ultrafeiner Partikel

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, den 12.03.2025

Ort, Datum

Elisabeth Anna Folwarczny

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Publikationsliste

Folwarczny E, Forster F, Jorres RA, Rakete S, Ye S, Wenig M, et al. Acute health effects of ambient air pollution including ultrafine particles in a semi-experimental setting in young, healthy individuals. Part Fibre Toxicol. 2025;22(1):14. (111)

Literaturverzeichnis

1. Hardman D, McEldowney S, Waite S. Umweltverschmutzung
Ökologische Aspekte und biologische Behandlung. In: Berlin S, editor. Softcover reprint of the original 1st ed. 19962011.
2. Nemery B, Hoet PH, Nemmar A. The Meuse Valley fog of 1930: an air pollution disaster. *Lancet* (London, England). 2001;357(9257):704-8.
3. Helfand WH, Lazarus J, Theerman P. Donora, Pennsylvania: an environmental disaster of the 20th century. *Am J Public Health*. 2001;91(4):553.
4. Polivka BJ. The Great London Smog of 1952. *Am J Nurs*. 2018;118(4):57-61.
5. Bell ML, Davis DL, Fletcher T. A retrospective assessment of mortality from the London smog episode of 1952: the role of influenza and pollution. *Environmental health perspectives*. 2004;112(1):6-8.
6. Burnett R, Chen H, Szyszkowicz M, Fann N, Hubbell B, Pope CA, 3rd, et al. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(38):9592-7.
7. Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation*. 2004;109(21):2655-71.
8. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *The New England journal of medicine*. 2007;356(5):447-58.
9. Kunzli N, Jerrett M, Garcia-Esteban R, Basagana X, Beckermann B, Gilliland F, et al. Ambient air pollution and the progression of atherosclerosis in adults. *PloS one*. 2010;5(2):e9096.
10. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol*. 2013;14(9):813-22.
11. Kilbo Edlund K, Sallsten G, Molnar P, Andersson EM, Ogren M, Segersson D, et al. Long-term exposure to air pollution, coronary artery calcification, and carotid artery plaques in the population-based Swedish SCAPIS Gothenburg cohort. *Environmental research*. 2022;214(Pt 2):113926.
12. Schraufnagel DE, Balmes JR, De Matteis S, Hoffman B, Kim WJ, Perez-Padilla R, et al. Health Benefits of Air Pollution Reduction. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(12):1478-87.
13. Jaksic D, Sertic M, Kocsube S, Kovacevic I, Kifer D, Mornar A, et al. Post-Flood Impacts on Occurrence and Distribution of Mycotoxin-Producing Aspergilli from the Sections Circumdati, Flavi, and Nigri in Indoor Environment. *J Fungi* (Basel). 2020;6(4).
14. Chock DP, Dunker AM, Kumar S, Sloane CS. Effect of nitrogen oxides (NOx) emission rates on smog formation in the California South Coast Air Basin. *Environmental science & technology*. 1981;15(8):933-9.
15. Hesterberg TW, Bunn WB, McClellan RO, Hamade AK, Long CM, Valberg PA. Critical review of the human data on short-term nitrogen dioxide (NO₂) exposures: evidence for NO₂ no-effect levels. *Crit Rev Toxicol*. 2009;39(9):743-81.
16. Vilcins D, Christofferson RC, Yoon JH, Nazli SN, Sly PD, Cormier SA, et al. Updates in Air Pollution: Current Research and Future Challenges. *Ann Glob Health*. 2024;90(1):9.
17. Huangfu P, Atkinson R. Long-term exposure to NO₂ and O₃ and all-cause and respiratory mortality: A systematic review and meta-analysis. *Environment international*. 2020;144:105998.
18. [19.12.2024]. Available from:
<https://www.umweltbundesamt.de/tags/kohlenmonoxid>.
19. Wong TY. Smog induces oxidative stress and microbiota disruption. *J Food Drug Anal*. 2017;25(2):235-44.

20. Tattersfield AE. Air pollution: brown skies research. *Thorax*. 1996;51(1):13-22.
21. [Available from: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/umwelteinfluesse-auf-den-menschen/chemische-stoffe/fluechtige-organische-verbindungen>.
22. Ma N, Zhao C, Tao J, Wu Z, Kecorius S, Wang Z, et al. Variation of CCN activity during new particle formation events in the North China Plain. *Atmos Chem Phys*. 2016;16(13):8593-607.
23. Junkermann W, Hacker JM. Ultrafine Particles in the Lower Troposphere: Major Sources, Invisible Plumes, and Meteorological Transport Processes. *Bulletin of the American Meteorological Society*. 2018;99(12):2587-602.
24. Wang M, Kong W, Marten R, He XC, Chen D, Pfeifer J, et al. Rapid growth of new atmospheric particles by nitric acid and ammonia condensation. *Nature*. 2020;581(7807):184-9.
25. Particles HRPoU. Understanding the Health Effects of Ambient Ultrafine Particles. Health Effects Institute. 2013;HEI Perspectives 3.
26. Kumar P, Morawska L, Birmili W, Paasonen P, Hu M, Kulmala M, et al. Ultrafine particles in cities. *Environment international*. 2014;66:1-10.
27. Stone V, Miller MR, Clift MJD, Elder A, Mills NL, Møller P, et al. Nanomaterials Versus Ambient Ultrafine Particles: An Opportunity to Exchange Toxicology Knowledge. *Environmental health perspectives*. 2017;125(10):106002.
28. Kwon HS, Ryu MH, Carlsten C. Ultrafine particles: unique physicochemical properties relevant to health and disease. *Exp Mol Med*. 2020;52(3):318-28.
29. Schraufnagel DE. The health effects of ultrafine particles. *Exp Mol Med*. 2020;52(3):311-7.
30. Leikauf GD, Kim SH, Jang AS. Mechanisms of ultrafine particle-induced respiratory health effects. *Exp Mol Med*. 2020;52(3):329-37.
31. Corsini E, Marinovich M, Vecchi R. Ultrafine Particles from Residential Biomass Combustion: A Review on Experimental Data and Toxicological Response. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20).
32. Kulmala M, Vehkamäki H, Petäjä T, Dal Maso M, Lauri A, Kerminen VM, et al. Formation and growth rates of ultrafine atmospheric particles: a review of observations. *Journal of Aerosol Science*. 2004;35(2):143-76.
33. Baldauf RW, Devlin RB, Gehr P, Giannelli R, Hassett-Sipple B, Jung H, et al. Ultrafine Particle Metrics and Research Considerations: Review of the 2015 UFP Workshop. *International journal of environmental research and public health*. 2016;13(11).
34. Watson J, Chow J, Chen LWA, Wang X. Measurement system evaluation for fugitive dust emissions detection and quantification 2010.
35. Seagrave J. Mechanisms and implications of air pollution particle associations with chemokines. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008;232(3):469-77.
36. Yang W, Omaye ST. Air pollutants, oxidative stress and human health. *Mutat Res*. 2009;674(1-2):45-54.
37. Leni Z, Cassagnes LE, Daellenbach KR, El Haddad I, Vlachou A, Uzu G, et al. Oxidative stress-induced inflammation in susceptible airways by anthropogenic aerosol. *PLoS one*. 2020;15(11):e0233425.
38. Daellenbach KR, Uzu G, Jiang J, Cassagnes LE, Leni Z, Vlachou A, et al. Sources of particulate-matter air pollution and its oxidative potential in Europe. *Nature*. 2020;587(7834):414-9.
39. Kreyling WG, Semmler-Behnke M, Möller W. Health implications of nanoparticles. *Journal of Nanoparticle Research*. 2006;8(5):543-62.
40. Geiser M. Morphological aspects of particle uptake by lung phagocytes. *Microsc Res Tech*. 2002;57(6):512-22.
41. Terzano C, Stefano FD, Conti V, Graziani E, Petroianni A. Air pollution ultrafine particles: toxicity beyond the lung. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2010;14 10:809-21.

42. Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental health perspectives*. 2005;113(7):823-39.
43. Flood-Garibay JA, Angulo-Molina A, Méndez-Rojas MÁ. Particulate matter and ultrafine particles in urban air pollution and their effect on the nervous system. *Environmental Science: Processes & Impacts*. 2023;25(4):704-26.
44. Pourazar J, Mudway IS, Samet JM, Helleday R, Blomberg A, Wilson SJ, et al. Diesel exhaust activates redox-sensitive transcription factors and kinases in human airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289(5):L724-30.
45. Mudway IS, Kelly FJ, Holgate ST. Oxidative stress in air pollution research. *Free Radic Biol Med*. 2020;151:2-6.
46. Cevallos VM, Díaz V, Sirois CM. Particulate matter air pollution from the city of Quito, Ecuador, activates inflammatory signaling pathways in vitro. *Innate Immun*. 2017;23(4):392-400.
47. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet (London, England)*. 1995;345(8943):176-8.
48. Ghelfi E, Wellenius GA, Lawrence J, Millet E, Gonzalez-Flecha B. Cardiac oxidative stress and dysfunction by fine concentrated ambient particles (CAPs) are mediated by angiotensin-II. *Inhalation toxicology*. 2010;22(11):963-72.
49. Hazari MS, Haykal-Coates N, Winsett DW, Krantz QT, King C, Costa DL, et al. TRPA1 and sympathetic activation contribute to increased risk of triggered cardiac arrhythmias in hypertensive rats exposed to diesel exhaust. *Environmental health perspectives*. 2011;119(7):951-7.
50. Robertson S, Thomson AL, Carter R, Stott HR, Shaw CA, Hadoke PW, et al. Pulmonary diesel particulate increases susceptibility to myocardial ischemia/reperfusion injury via activation of sensory TRPV1 and β 1 adrenoreceptors. *Particle and fibre toxicology*. 2014;11:12.
51. Pope CA, 3rd, Verrier RL, Lovett EG, Larson AC, Raizenne ME, Kanner RE, et al. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *Am Heart J*. 1999;138(5 Pt 1):890-9.
52. Rhoden CR, Wellenius GA, Ghelfi E, Lawrence J, Gonzalez-Flecha B. PM-induced cardiac oxidative stress and dysfunction are mediated by autonomic stimulation. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1725(3):305-13.
53. Nemmar A, Vanbilloen H, Hoylaerts MF, Hoet PH, Verbruggen A, Nemery B. Passage of intratracheally instilled ultrafine particles from the lung into the systemic circulation in hamster. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(9):1665-8.
54. Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Lunts A, et al. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *Journal of toxicology and environmental health Part A*. 2002;65(20):1531-43.
55. Khanna P, Ong C, Bay BH, Baeg GH. Nanotoxicity: An Interplay of Oxidative Stress, Inflammation and Cell Death. *Nanomaterials (Basel)*. 2015;5(3):1163-80.
56. Warheit DB, Sayes CM, Reed KL, Swain KA. Health effects related to nanoparticle exposures: environmental, health and safety considerations for assessing hazards and risks. *Pharmacol Ther*. 2008;120(1):35-42.
57. Davis DA, Bortolato M, Godar SC, Sander TK, Iwata N, Pakbin P, et al. Prenatal exposure to urban air nanoparticles in mice causes altered neuronal differentiation and depression-like responses. *PloS one*. 2013;8(5):e64128.
58. Hougaard KS, Campagnolo L, Chavatte-Palmer P, Tarrade A, Rousseau-Ralliard D, Valentino S, et al. A perspective on the developmental toxicity of inhaled nanoparticles. *Reproductive Toxicology*. 2015;56:118-40.
59. Jedrychowski WA, Perera FP, Spengler JD, Mroz E, Stigter L, Flak E, et al. Intrauterine exposure to fine particulate matter as a risk factor for increased susceptibility to acute broncho-pulmonary infections in early childhood. *International journal of hygiene and environmental health*. 2013;216(4):395-401.

60. Thiering E, Cyrus J, Kratzsch J, Meisinger C, Hoffmann B, Berdel D, et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and insulin resistance in children: results from the GINIplus and LISAplus birth cohorts. *Diabetologia*. 2013;56(8):1696-704.
61. Morales-Rubio RA, Alvarado-Cruz I, Manzano-León N, Andrade-Oliva MD, Uribe-Ramirez M, Quintanilla-Vega B, et al. In utero exposure to ultrafine particles promotes placental stress-induced programming of renin-angiotensin system-related elements in the offspring results in altered blood pressure in adult mice. *Particle and fibre toxicology*. 2019;16(1):7.
62. Dadvand P, Parker J, Bell ML, Bonzini M, Brauer M, Darrow LA, et al. Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity. *Environmental health perspectives*. 2013;121(3):267-373.
63. Kim BM, Ha M, Park HS, Lee BE, Kim YJ, Hong YC, et al. The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Eur J Epidemiol*. 2009;24(9):573-83.
64. Zhang X, Chen X, Zhang X. The impact of exposure to air pollution on cognitive performance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(37):9193-7.
65. Feng X, Chen A, Zhang Y, Wang J, Shao L, Wei L. Central nervous system toxicity of metallic nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:4321-40.
66. Borisova T. Nervous System Injury in Response to Contact With Environmental, Engineered and Planetary Micro- and Nano-Sized Particles. *Front Physiol*. 2018;9:728.
67. Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, Balmes J, Brook RD, Cromar K, et al. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *The European respiratory journal*. 2017;49(1).
68. Sin DD, Doiron D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Celli BR, et al. Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. *The European respiratory journal*. 2023;61(5).
69. Xue Y, Wang L, Zhang Y, Zhao Y, Liu Y. Air pollution: A culprit of lung cancer. *J Hazard Mater*. 2022;434:128937.
70. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331-78.
71. Filippini T, Heck JE, Malagoli C, Del Giovane C, Vinceti M. A review and meta-analysis of outdoor air pollution and risk of childhood leukemia. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2015;33(1):36-66.
72. Glencross DA, Ho TR, Camiña N, Hawrylowicz CM, Pfeffer PE. Air pollution and its effects on the immune system. *Free Radic Biol Med*. 2020;151:56-68.
73. Bang CS, Lee K, Yang YJ, Baik GH. Ambient air pollution in gastrointestinal endoscopy unit. *Surg Endosc*. 2020;34(9):3795-804.
74. Pedersen M. Is ambient air pollution a risk factor for fecundity? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2022;36(1):68-9.
75. Gaio V, Roquette R, Dias CM, Nunes B. Ambient air pollution and lipid profile: Systematic review and meta-analysis. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2019;254(Pt B):113036.
76. Wu Y, Zhang S, Qian SE, Cai M, Li H, Wang C, et al. Ambient air pollution associated with incidence and dynamic progression of type 2 diabetes: a trajectory analysis of a population-based cohort. *BMC Med*. 2022;20(1):375.
77. Decrue F, Townsend R, Miller MR, Newby DE, Reynolds RM. Ambient air pollution and maternal cardiovascular health in pregnancy. *Heart*. 2023;109(21):1586-93.
78. Klepac P, Locatelli I, Korošec S, Künzli N, Kukec A. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A comprehensive review and identification of environmental public health challenges. *Environmental research*. 2018;167:144-59.
79. Klepczynska Nystrom A, Svartengren M, Grunewald J, Pousette C, Rodin I, Lundin A, et al. Health effects of a subway environment in healthy volunteers. *The European respiratory journal*. 2010;36(2):240-8.

80. Van Ryswyk K, Anastasopoulos AT, Evans G, Sun L, Sabaliauskas K, Kulka R, et al. Metro Commuter Exposures to Particulate Air Pollution and PM_{2.5}-Associated Elements in Three Canadian Cities: The Urban Transportation Exposure Study. *Environmental science & technology*. 2017;51(10):5713-20.
81. Sinharay R, Gong J, Barratt B, Ohman-Strickland P, Ernst S, Kelly FJ, et al. Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age-matched healthy controls: a randomised, crossover study. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10118):339-49.
82. Brumberg HL, Karr CJ. Ambient Air Pollution: Health Hazards to Children. *Pediatrics*. 2021;147(6).
83. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 2001;30(3):427-32; discussion 33-4.
84. Eapen EMEYG. World Bank country classifications by income level for 2024-2025 2024 [Available from: <https://blogs.worldbank.org/en/opendata/world-bank-country-classifications-by-income-level-for-2024-2025>].
85. WHO. WHO global air quality guidelines. WHO global air quality guidelines: Particulate matter (PM₂₅) and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Accessed October 31, 2024. Accessed October 31, 2024: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34662007>; 2021.
86. WHO. WHO Air Quality Guidelines Global Update 2005. Accessed January 17, 2025: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-SDE-PHE-OEH-06.02>; 2005.
87. Hoffmann B, Boogaard H, de Nazelle A, Andersen ZJ, Abramson M, Brauer M, et al. WHO Air Quality Guidelines 2021-Aiming for Healthier Air for all: A Joint Statement by Medical, Public Health, Scientific Societies and Patient Representative Organisations. *Int J Public Health*. 2021;66:1604465.
88. Ohlwein S, Kappeler R, Kutlar Joss M, Künzli N, Hoffmann B. Health effects of ultrafine particles: a systematic literature review update of epidemiological evidence. *Int J Public Health*. 2019;64(4):547-59.
89. Samoli E, Rodopoulou S, Schneider A, Morawska L, Stafoggia M, Renzi M, et al. Meta-analysis on short-term exposure to ambient ultrafine particles and respiratory morbidity. *Eur Respir Rev*. 2020;29(158).
90. Institute. HE. State of Global Air 2024. Special Report Boston, MA:Health Effects Institute. 2024.
91. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *The New England journal of medicine*. 2007;357(23):2348-58.
92. Orasche J, Schnelle-Kreis J, Abbaszade G, Zimmermann R. Technical Note: In-situ derivatization thermal desorption GC-TOFMS for direct analysis of particle-bound non-polar and polar organic species. *Atmos Chem Phys*. 2011;11(17):8977-93.
93. Gümperlein I, Fischer E, Dietrich-Gümperlein G, Karrasch S, Nowak D, Jörres RA, et al. Acute health effects of desktop 3D printing (fused deposition modeling) using acrylonitrile butadiene styrene and polylactic acid materials: An experimental exposure study in human volunteers. *Indoor air*. 2018;28(4):611-23.
94. Karrasch S, Simon M, Herbig B, Langner J, Seeger S, Kronseder A, et al. Health effects of laser printer emissions: a controlled exposure study. *Indoor air*. 2017;27(4):753-65.
95. Herbig B, Jörres RA, Schierl R, Simon M, Langner J, Seeger S, et al. Psychological and cognitive effects of laser printer emissions: A controlled exposure study. *Indoor air*. 2018;28(1):112-24.
96. American Thoracic S, European Respiratory S. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(8):912-30.

97. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(5):602-15.
98. Graham BL, Mink JT, Cotton DJ. Effects of increasing carboxyhemoglobin on the single breath carbon monoxide diffusing capacity. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(11):1504-10.
99. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200(8):e70-e88.
100. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal*. 2005;26(2):319-38.
101. Jörres R, Nowak D, Magnussen H. The effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153(1):56-64.
102. Mercan Y, Babaoglu UT, Erturk A. Short-term effect of particulate matter and sulfur dioxide exposure on asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease hospital admissions in Center of Anatolia. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2020;192(10):646.
103. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *The European respiratory journal*. 2012;40(6):1324-43.
104. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, Thompson BR, Carter KW, Francis RW, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *The European respiratory journal*. 2017;50(3):1700010.
105. Wasserman L. All of statistics : a concise course in statistical inference. New York: Springer; 2004. xix, 442 p. p.
106. Carpenter B, Gelman A, Hoffman MD, Lee D, Goodrich B, Betancourt M, et al. Stan: A Probabilistic Programming Language. *J Stat Softw*. 2017;76(1):1-32.
107. Bürkner P-C. 'brms: An R Package for Bayesian Multilevel Models Using Stan'. *Journal of Statistical Software*. 2017;80(1):1-28.
108. Computing RfS. R: A Language and Environment for Statistical Computing 2024 <https://www.R-project.org/>: R Core Team; accessed September 19, 2024 [
109. Betancourt M. Robust Statistical Workflow with RStan. https://mc-stan.org/users/documentation/case-studies/rstan_workflow.html [Internet]. Stan Case Studies 4, 2017; Accessed October 31, 2024.
110. Cooper BG, Stocks J, Hall GL, Culver B, Steenbruggen I, Carter KW, et al. The Global Lung Function Initiative (GLI) Network: bringing the world's respiratory reference values together. *Breathe (Sheff)*. 2017;13(3):e56-e64.
111. Folwarczny E, Forster F, Jörres RA, Rakete S, Ye S, Wenig M, et al. Acute health effects of ambient air pollution including ultrafine particles in a semi-experimental setting in young, healthy individuals. *Particle and fibre toxicology*. 2025;22(1):14.
112. Andersen MHG, Frederiksen M, Saber AT, Wils RS, Fonseca AS, Koponen IK, et al. Health effects of exposure to diesel exhaust in diesel-powered trains. *Particle and fibre toxicology*. 2019;16(1):21.
113. Bojahr J, Jorres RA, Kronseder A, Weber F, Ledderhos C, Roju I, et al. Effects of training flights of combat jet pilots on parameters of airway function, diffusing capacity and systemic oxidative stress, and their association with flight parameters. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):100.
114. Strak M, Janssen NA, Godri KJ, Gosens I, Mudway IS, Cassee FR, et al. Respiratory health effects of airborne particulate matter: the role of particle size, composition, and oxidative potential-the RAPTES project. *Environmental health perspectives*. 2012;120(8):1183-9.

115. Bos I, De Boever P, Vanparijs J, Pattyn N, Panis LI, Meeusen R. Subclinical effects of aerobic training in urban environment. *Medicine and science in sports and exercise*. 2013;45(3):439-47.
116. Mirabelli MC, Golan R, Greenwald R, Raysoni AU, Holguin F, Kewada P, et al. Modification of Traffic-related Respiratory Response by Asthma Control in a Population of Car Commuters. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2015;26(4):546-55.
117. Malinowski A, Janson C, Holmkvist T, Norback D, Merilainen P, Hogman M. Effect of smoking on exhaled nitric oxide and flow-independent nitric oxide exchange parameters. *The European respiratory journal*. 2006;28(2):339-45.
118. Sundy JS, Hauswirth DW, Mervin-Blake S, Fernandez CA, Patch KB, Alexander KM, et al. Smoking is associated with an age-related decline in exhaled nitric oxide. *The European respiratory journal*. 2007;30(6):1074-81.
119. Marini S, Buonanno G, Stabile L, Ficco G. Short-term effects of electronic and tobacco cigarettes on exhaled nitric oxide. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014;278(1):9-15.
120. Schilling J, Holzer P, Guggenbach M, Gyurech D, Marathia K, Geroulanos S. Reduced endogenous nitric oxide in the exhaled air of smokers and hypertensives. *The European respiratory journal*. 1994;7(3):467-71.
121. Yates DH, Breen H, Thomas PS. Passive smoke inhalation decreases exhaled nitric oxide in normal subjects. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(6):1043-6.
122. Ragnoli B, Radaeli A, Pochetti P, Kette S, Morjaria J, Malerba M. Fractional nitric oxide measurement in exhaled air (FeNO): perspectives in the management of respiratory diseases. *Ther Adv Chronic Dis*. 2023;14:20406223231190480.
123. Michils A, Akset M, Haccuria A, Perez-Bogerd S, Malinowski A, Van Muylem A. The Impact of Airway Obstruction on Feno Values in Asthma Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(1):111-7.
124. Turner A, Brokamp C, Wolfe C, Reponen T, Ryan P. Personal exposure to average weekly ultrafine particles, lung function, and respiratory symptoms in asthmatic and non-asthmatic adolescents. *Environment international*. 2021;156:106740.
125. Cary C, Stapleton P. Determinants and mechanisms of inorganic nanoparticle translocation across mammalian biological barriers. *Arch Toxicol*. 2023;97(8):2111-31.
126. Bai X, Li M, Hu G. Nanoparticle translocation across the lung surfactant film regulated by grafting polymers. *Nanoscale*. 2020;12(6):3931-40.
127. George I, Naudin G, Boland S, Mornet S, Contremoulins V, Beugnon K, et al. Metallic oxide nanoparticle translocation across the human bronchial epithelial barrier. *Nanoscale*. 2015;7(10):4529-44.
128. Shutt RH, Kauri LM, Weichenthal S, Kumarathasan P, Vincent R, Thomson EM, et al. Exposure to air pollution near a steel plant is associated with reduced heart rate variability: a randomised crossover study. *Environmental health : a global access science source*. 2017;16(1):4.
129. Langrish JP, Li X, Wang S, Lee MM, Barnes GD, Miller MR, et al. Reducing personal exposure to particulate air pollution improves cardiovascular health in patients with coronary heart disease. *Environmental health perspectives*. 2012;120(3):367-72.
130. Laumbach RJ, Kipen HM, Ko S, Kelly-McNeil K, Cepeda C, Pettit A, et al. A controlled trial of acute effects of human exposure to traffic particles on pulmonary oxidative stress and heart rate variability. *Particle and fibre toxicology*. 2014;11:45.
131. Weichenthal S, Hatzopoulou M, Goldberg MS. Exposure to traffic-related air pollution during physical activity and acute changes in blood pressure, autonomic and micro-vascular function in women: a cross-over study. *Particle and fibre toxicology*. 2014;11:70.
132. Kubesch N, De Nazelle A, Guerra S, Westerdahl D, Martinez D, Bouso L, et al. Arterial blood pressure responses to short-term exposure to low and high traffic-related air pollution with and without moderate physical activity. *European journal of preventive cardiology*. 2015;22(5):548-57.
133. Soppa VJ, Schins RPF, Hennig F, Nieuwenhuijsen MJ, Hellack B, Quass U, et al. Arterial blood pressure responses to short-term exposure to fine and ultrafine particles

from indoor sources - A randomized sham-controlled exposure study of healthy volunteers. *Environmental research*. 2017;158:225-32.

134. Liu L, Kauri LM, Mahmud M, Weichenthal S, Cakmak S, Shutt R, et al. Exposure to air pollution near a steel plant and effects on cardiovascular physiology: a randomized crossover study. *International journal of hygiene and environmental health*. 2014;217(2-3):279-86.

135. Brauner EV, Moller P, Barregard L, Dragsted LO, Glasius M, Wahlin P, et al. Exposure to ambient concentrations of particulate air pollution does not influence vascular function or inflammatory pathways in young healthy individuals. *Particle and fibre toxicology*. 2008;5:13.