



# **Gesundheitliche Wirkungen der NO<sub>2</sub>-Belastung auf den Menschen**

Synthese der neueren Literatur auf Grundlage des WHO-  
REVIHAAP Berichts

**Meltem Kutlar Joss, Daniela Dyntar und Regula Rapp**

Im Auftrag des Bundesamtes für Umwelt (BAFU)

Mai 2015

# Impressum



Swiss Tropical and Public Health Institute  
Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut  
Institut Tropical et de Santé Publique Suisse

Associated Institute of the University of Basel

## **Auftraggeber:**

Bundesamt für Umwelt (BAFU)  
Abt. Luftreinhaltung und Chemikalien  
CH-3003 Bern

Das BAFU ist ein Amt des Eidg. Departements für Umwelt, Verkehr, Energie und Kommunikation (UVEK)

## **Auftragnehmer:**

Schweizerisches Tropen- und Public Health Institut  
Departement Epidemiologie und Public Health  
Leitung: Prof. Nino Künzli

## **Autoren:**

Meltem Kutlar Joss, Dr. Daniela Dyntar und Dr. Regula Rapp  
Dokumentationsstelle Luft und Gesundheit LUDOK am Schweizerischen Tropen- und Public Health Institut

meltem.kutlar@unibas.ch  
Tel. 061 284 88 20  
Website: ludok.swisstph.ch

## **Interne Begutachtung:**

Prof. Nino Künzli

## **Begleitung BAFU:**

Dr. Denise Felber Dietrich  
[denise.felber-dietrich@bafu.admin.ch](mailto:denise.felber-dietrich@bafu.admin.ch)  
Tel. 058 465 47 39

## **Hinweis:**

Dieser Bericht wurde im Auftrag des Bundesamtes für Umwelt (BAFU) verfasst. Für den Inhalt ist allein der Auftragnehmer verantwortlich.

# Abkürzungen

BAFU	Bundesamt für Umwelt
BS	Black Smoke (Russ)
CI	Konfidenzintervall
CO	Kohlenmonoxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit
Critical Level	Kritische Konzentrationswerte, oberhalb deren direkte Schäden an Mensch und Umwelt zu erwarten sind
Critical Load	Ein quantitativer Schätzwert für Belastung mit einem Schadstoff oder einem Gemisch, unter dem mit gegenwärtigem Wissen keine negative Wirkung auf die Umwelt zu erwarten ist.
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
FEV1	Messgrösse der Lungenfunktion: Forcierter expiratorischer Fluss in 1 Sekunde
FVC	Messgrösse der Lungenfunktion: Forcierte Vitalkapazität
HRAPIE	Health Risks of fair pollution and lung disease in adults
LUDOK	Dokumentationsstelle Luft und Gesundheit am Schweizer Tropen- und Public Health Institut Basel
NO	Stickstoffmonoxid
NO <sub>2</sub>	Stickstoffdioxid
NO <sub>x</sub>	Stickoxide
PAK	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PM10	Particulate Matter: Feinstaub mit einem aerodynamischen Durchmesser unter 10 µm
PM2.5	Particulate Matter: Feinstaub mit einem aerodynamischen Durchmesser unter 2.5 µm
PMID	Pubmed-Identifizier – Identifikationsnummer von Publikationen in PubMed
REVIHAAP	Review of evidence on health aspects of air pollution project
Swiss TPH	Swiss Tropical and Public Health Institute
USG	Umweltschutzgesetz
WHO	World Health Organization
95%-CI	95%-Konfidenzintervall: Vertrauensbereich

# Inhaltsverzeichnis

<b>Impressum</b>	<b>1</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>4</b>
<b>1 Hintergrund</b>	<b>6</b>
1.1 Auftrag	6
1.2 Stickstoffhaltige Luftschadstoffe	6
1.3 Stickstoffoxidimmissionen in der Schweiz	7
1.4 Zur Beurteilung der gesundheitlichen Wirkungen	8
1.4.1 Studienmethoden und ihre Aussagemöglichkeiten	8
1.4.2 Ursachen oder bloss statistische Beziehung? – Die Frage der Kausalität	9
<b>2 Vorgehen</b>	<b>9</b>
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>10</b>
3.1 Kurzfristige Folgen der Belastung mit NO <sub>2</sub>	10
3.1.1 Sterblichkeit	11
3.1.2 Spitaleintritte und Notfallkonsultationen	11
3.1.3 Weitere Grössen und Schlussfolgerung	11
3.2 Langfristige Folgen der Belastung mit NO <sub>2</sub>	12
3.2.1 Sterblichkeit	13
3.2.2 Langfristige Folgen für die Atemwegsgesundheit	14
3.2.3 Herz-/Kreislaferkrankungen	18
3.2.4 Diabetes	19
3.2.5 Arthritis	19
3.2.6 Geburtshilffliche Zielgrössen: Geburtsgewicht, zu tiefes Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit	19
3.2.7 Schlussfolgerungen	21
<b>4 Literaturverzeichnis</b>	<b>22</b>
<b>5 Anhang</b>	<b>38</b>
5.1 Zusammenstellung der 31 Studien in LUDOK, welche Lungenkrebs und Stickoxide untersucht haben	38

## Zusammenfassung

Für Stickstoffdioxid  $\text{NO}_2$  gibt es in der Schweiz in der Luftreinhalteverordnung Immissionsgrenzwerte. (Das Jahresmittel darf  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nicht überschreiten. Der 24-Std.-Mittelwert darf höchstens einmal pro Jahr  $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$  überschreiten.) Sie werden auch in den letzten Jahren noch an stark befahrenen Hauptverkehrsstrassen überschritten. Diese hauptsächlich verbrennungsbedingten Gase werden mit unterschiedlichen Folgen für die Gesundheit und die Umwelt in Verbindung gebracht. Im Rahmen ihres Leistungsauftrags des Bundesamts für Umwelt hat die lufthygienische Dokumentationsstelle LUDOK am Schweizerischen Tropen- und Public Health-Institut eine Übersicht über die gesundheitlichen Wirkungen der Stickoxide erstellt. Ausgehend von Arbeiten der WHO wurde die aktuelle Forschungsliteratur gesichtet und zusammengefasst.

Wichtige Erkenntnisse zur Beurteilung gesundheitlicher Wirkungen von Schadstoffen auf die Bevölkerung stammen aus epidemiologischen Studien, welche die Bevölkerung oder Teile davon meist über einen längeren Zeitraum beobachten. Dabei muss beachtet werden, dass die statistischen Zusammenhänge, welche zwischen Gesundheitsgrössen und Schadstoffbelastungen gefunden werden, isoliert kaum Aussagen über ursächliche Beziehungen zulassen. Experimentelle Studien an Tieren oder Menschen liefern wichtige zusätzliche Hinweise. Gefundene Zusammenhänge mit einem Schadstoff können daher ein Hinweis sein auf direkte (kausale) Wirkungen oder sie stehen stellvertretend für Schadstoffe, welche die gleiche Quelle haben und mit ihm korrelieren. Oftmals sind  $\text{NO}$  oder  $\text{NO}_2$  Indikatoren für das verkehrsbedingte Schadstoffgemisch. In diesem Sinne ist  $\text{NO}_2$  auch als Leitschadstoff in der Luftreinhalteverordnung reguliert.

Ein kurzfristiger Anstieg der  $\text{NO}_2$ -Belastung ist mit einer Zunahme der krankheitsbedingten Sterblichkeit verbunden. Die WHO geht von einer Zunahme der Todesfälle um 0.3% pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  Anstieg des höchsten 1-Std.-Mittels am Sterbetag und Vortag der  $\text{NO}_2$ -Belastung aus (2013a). Dieser Zusammenhang wurde unabhängig von Feinstaubgrössen wie  $\text{PM}_{10}$  oder  $\text{PM}_{2.5}$  beobachtet und in einer Studie sogar unabhängig von ultrafeinen Partikeln (Meng et al., 2013). Es gibt jedoch noch nicht genügend Studien, welche ultrafeine Partikel und  $\text{NO}_2$  gemeinsam untersucht haben, um mit Sicherheit unterscheiden zu können, ob dieser Zusammenhang dem  $\text{NO}_2$  direkt zuzuschreiben ist oder anderen Bestandteilen der Verkehrsabgase.

Die Zahl der Spitaleintritte wegen Atemwegskrankheiten nimmt bei kurzfristig steigenden  $\text{NO}_2$ -Werten ebenfalls zu um 1.8% (1.1-1.5%) pro  $10 \mu\text{g} \text{NO}_2/\text{m}^3$  (WHO, 2013a). Es gibt ausserdem Hinweise auf die Verschlechterung von Herz-/Kreislaufkrankheiten, z.B. treten vermehrt Herzinfarkte auf (Mustafic et al., 2012). Ein kurzfristiger Anstieg der  $\text{NO}_2$ -Belastung ist also mit erhöhter Sterblichkeit in der gesamten Bevölkerung und vermehrten kardiopulmonalen Notfällen verbunden.

Die Folgen von langfristig erhöhten  $\text{NO}_2$ -Werten sind ausgeprägter. Ein Unterschied der mittleren Jahresbelastung von  $10 \mu\text{g} \text{NO}_2/\text{m}^3$  ist mit 5.5% (3-8%) mehr krankheitsbedingten Todesfällen verbunden. Diese sind unter anderem bedingt durch Todesfälle an Atemwegskrankheiten und Herz-/Kreislaufkrankheiten (WHO, 2013a).

Bei Kindern führen höhere  $\text{NO}_2$ -Belastungen kurzfristig zu mehr Atemwegskrankheiten wie zum Beispiel Bronchitis (WHO, 2013a), Lungen- und Mittelohrentzündung (MacIntyre et al., 2014). Ausserdem sind längerfristig das Lungenwachstum (WHO, 2006) und die Lungenfunktion beeinträchtigt (Gehring et al., 2013).  $\text{NO}_2$  und andere Verkehrsindikatoren sind zudem mit der Entwicklung von Asthma bei Kindern verbunden (Andersen et al., 2013a). Es hat sich auch gezeigt, dass in Gebieten mit höheren  $\text{NO}_2$ -Werten vermehrt Kinder mit zu tiefem Geburtsgewicht geboren werden (z.B. Stieb et al., 2012). Ein Zusammenhang mit der Häufigkeit der Allergien wurde ebenfalls immer wieder untersucht, fand sich aber in der neuesten Metaanalyse Europäischer Geburtskohorten von Gruzieva et al. (2014) nicht.

Auch bei Erwachsenen fand man Hinweise, dass die Lungenfunktion bei chronischer Stickoxid-Belastung beeinträchtigt ist (Adam et al., 2014). Sie kann sich bei besserer Luftqualität teilweise erholen (Boogard et al., 2013). Die Asthmaentstehung ist bei

Erwachsenen weniger eindeutig als bei Kindern mit der verkehrsbedingten Luftverschmutzung verbunden (Jacquemin et al., 2012). Eine eigene Zusammenstellung zu Lungenkrebs (siehe Seite 16) und verschiedene Studien zu Diabetes deuten ebenfalls auf einen Zusammenhang mit der langfristigen Verkehrsbelastung hin – oft gemessen als NO<sub>2</sub> oder NO.

Insgesamt hat die Forschung in den letzten Jahren viele Studien hervorgebracht, welche überzeugend kurz- und langfristige Gesundheitsschäden in Zusammenhang mit der Belastung mit NO<sub>2</sub> oder NO aufzeigen – auch unterhalb der heute in der Schweiz gültigen Grenzwerte (vgl. WHO, 2013b).

- Langfristig ist die Sterblichkeit in Gebieten mit hoher NO<sub>2</sub>-Belastung höher. Dieses mit NO<sub>2</sub> verbundene Risiko ist in manchen Studien unabhängig von der Feinstaub- oder Verkehrsbelastung, in anderen kann es nicht separat nachgewiesen werden.
- Die Belastung mit Verkehrsemissionen, gemessen mit NO<sub>2</sub>, ist wahrscheinlich mit einem höheren Risiko für Lungenkrebs verbunden. Welchen Bestandteilen des Aerosols dieser Folge zuzuschreiben ist, bleibt offen.
- NO<sub>2</sub> oder Schadstoffe aus dem Verkehr beeinträchtigen das Lungenwachstum bei Kindern. Diese Beziehung wurde mindestens teilweise unabhängig von der Feinstaubmasse beobachtet. In Gegenden mit hoher NO<sub>2</sub>-Belastung ist auch bei Erwachsenen die Lungenfunktion schlechter.
- Kinder entwickeln häufiger Asthma, wenn sie in Verkehrsnähe wohnen.
- Bei weiteren Krankheiten ist die Datenlage noch offen, am deutlichsten sind die Hinweise auf ein niedrigeres Geburtsgewicht bei hoher NO<sub>2</sub>- oder Verkehrsbelastung.

Ein Teil dieser Gesundheitsfolgen ist unabhängig von anderen gemessenen Schadstoffen wie Feinstaub (PM10 oder PM2.5). Trotzdem ist nicht klar, wie weit NO<sub>2</sub> selber oder andere Schadstoffe aus den Verkehrsemissionen für die Zusammenhänge verantwortlich sind, da nie alle Schadstoffe im Verkehrsaerosol gemessen werden können und auch Kombinationseffekte in Betracht gezogen werden müssen. Experimentelle Studien weisen teilweise auf eine direkte Wirkung von NO<sub>2</sub> hin, zum Beispiel hinsichtlich Infektionsabwehr, oder bei der erhöhten Reaktionsbereitschaft der Atemwege von Asthmatikern. Gerade bei den Wirkungen von Schadstoffkombinationen, wie sie verkehrsnah auftreten, steht aber die experimentelle Forschung erst am Anfang.

Es ist aus gesundheitlicher Sicht sinnvoll, Massnahmen zu verstärken, um die Grenzwerte, welche in der Luftreinhalteverordnung festgesetzt sind einzuhalten und damit auch in den übermässig mit NO<sub>2</sub> belasteten Wohngebieten eine gute Luftqualität zu erreichen.

# 1 Hintergrund

## 1.1 Auftrag

Die Lufthygienische Dokumentationsstelle LUDOK am Schweizerischen Tropen- und Public Health Institut arbeitet im Auftrag des Schweizerischen Bundesamts für Umwelt (BAFU). Sie hat die Aufgabe, den aktuellen Stand des Wissens zu schädlichen oder lästigen Wirkungen der Luftverunreinigung zu sichten, zusammenzufassen, öffentlich zugänglich abzulegen und Auskunft zu Fragen betreffend der schädlichen Wirkungen von Luftschadstoffen zu erteilen. Im Rahmen dieses Auftrags wurde eine Übersicht über die gesundheitlichen Folgen erhöhter Stickoxidkonzentrationen in der Aussenluft vereinbart.

## 1.2 Stickstoffhaltige Luftschadstoffe

Innerhalb der vielfältigen Stickstoffverbindungen haben gasförmiges Stickstoffdioxid  $\text{NO}_2$  und die Aerosolbestandteile Nitrat und Ammonium in der Umgebungsluft für die menschliche Gesundheit die grösste Bedeutung. Stickoxide ( $\text{NO}_x$ ) werden vor allem bei der Verbrennung von fossilen Brenn- und Treibstoffen emittiert.  $\text{NO}_x$  umfassen das Stickstoffmonoxid ( $\text{NO}$ ) und das Stickstoffdioxid ( $\text{NO}_2$ ). Sie sind Vorläuferschadstoffe von Ozon und Feinstaub und schädigen auch über diesen Pfad die Gesundheit. Weiterer Bestandteil des Stickstoffkreislaufs ist Ammoniak, welcher hauptsächlich aus der Landwirtschaft stammt. Ammoniakemissionen tragen zur Bildung von sekundärem Feinstaub sowie erheblichen Stickstoffeinträgen in sensible Ökosysteme bei. Ammoniak kann auch zu Nitrat umgewandelt werden und so zur Belastung der Gewässer beitragen. Ammoniakkonzentrationen und Stickstoffeinträge wurden von der Eidgenössischen Kommission für Lufthygiene (EKL, 2014) kürzlich in Zusammenhang mit der Beurteilung der Übermässigkeit von Immissionen behandelt (vgl. Erläuterungen im Abkürzungsverzeichnis)<sup>1</sup>. Nitrat und Ammonium haben weitere Wirkungen auf die Gesundheit, welche in einem früheren Bericht aufgegriffen wurden und hier nicht diskutiert werden (weiterführende Informationen in EKL, 2005). Abbildung 1 zeigt Quellen und Reaktionswege der verschiedenen Stickstoffverbindungen.

---

<sup>1</sup> Sie kommt in ihrem Bericht zu übermässigen Ammoniak-Immissionen und Stickstoffeinträgen zum Schluss, dass die kritische Belastungsgrenze für atmosphärische Stickstoffeinträge (Critical Loads) das umfassendere und stärkere Schutzkriterium für empfindliche Ökosysteme darstellt als die Critical Levels für gasförmiges Ammoniak. Aus diesem Grund und weil die Priorität der Ammoniak-Emissionsbegrenzung immer noch auf der vorsorglichen Minderung nach dem Stand der Technik liegt, empfiehlt die EKL, zur Zeit auf die Einführung eines Immissionsgrenzwertes für Ammoniak zu verzichten und in Artikel 2 Absatz 5 LRV auf die Critical Loads und Levels als Schutzkriterium hinzuweisen.

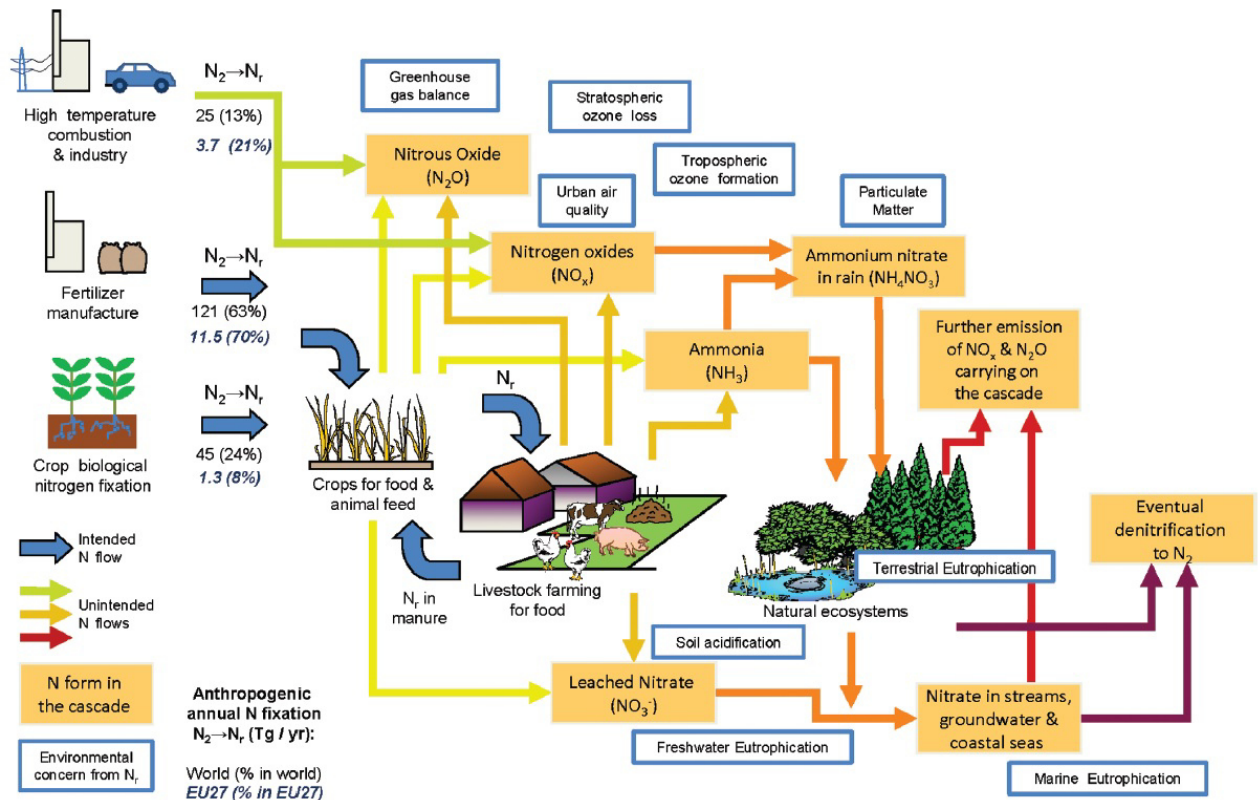


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Stickstoffkaskade mit den wichtigsten Quellen von reaktivem Stickstoff (N<sub>r</sub>) und den Flüssen in die verschiedenen Umweltkompartimente. (Quelle: European Nitrogen Assessment 2011).

### 1.3 Stickstoffoxidimmissionen in der Schweiz

In den letzten 15 Jahren haben die Stickstoffdioxidimmissionen abgenommen. An verkehrsnahen Standorten sind die Konzentrationen nach wie vor zu hoch und die Grenzwerte der Luftreinhalteverordnung werden regelmässig überschritten. Der NO<sub>2</sub> Grenzwert für das Jahresmittel beträgt 30 µg/m<sup>3</sup>, jener für das 24-Std.-Mittel 80 µg/m<sup>3</sup>. Eine mögliche Ursache für die an verkehrsreichen Standorten nur schwach sinkende Konzentration von NO<sub>2</sub> ist die Zunahme des Anteils an Personenwagen mit Dieselmotor, welche mehr Stickstoffdioxid ausstossen als Autos mit Benzinmotoren. (BAFU, 2014a)



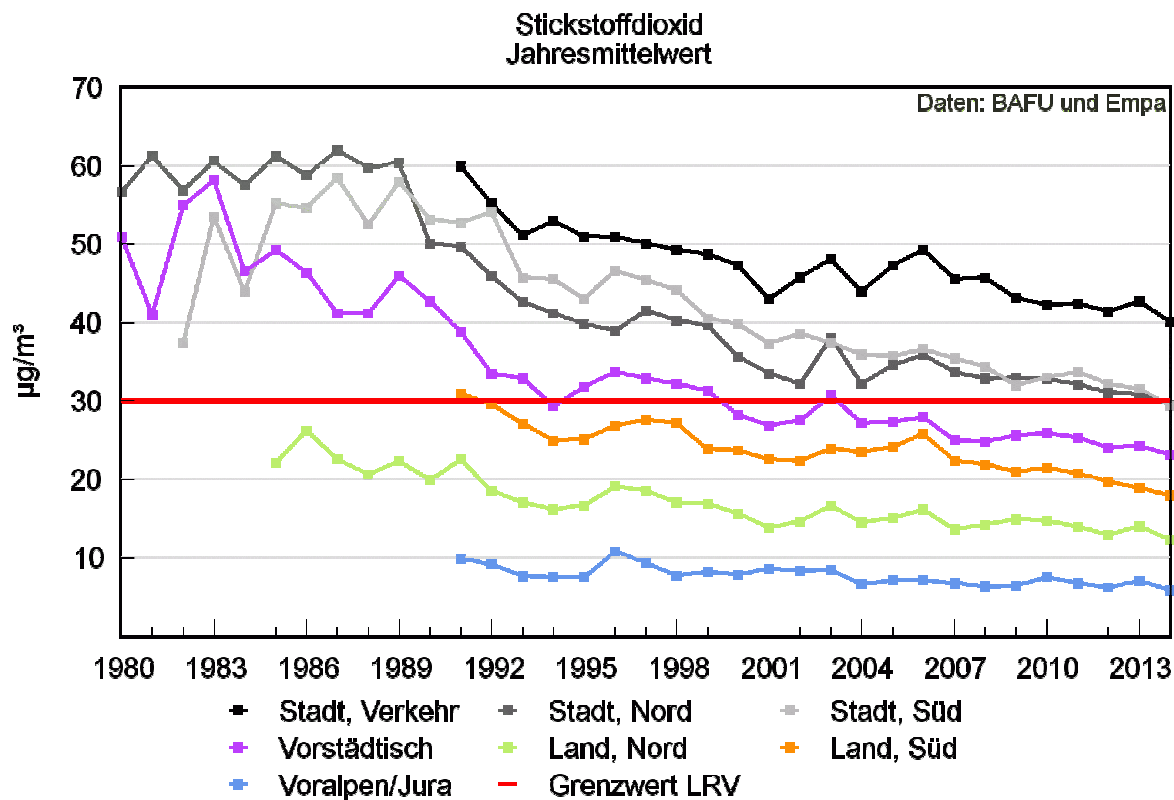


Abbildung 2: Jahresmittelwerte seit 1980 an den Messstandorten des NABEL. (Quelle: BAFU)

Hauptquellen von  $\text{NO}_x$  sind der Verkehr (53%), die Feuerungen (19%), der Energiesektor (5%) sowie gewisse Prozesse in Industrie und Gewerbe (16%) (BAFU, 2014a).

## 1.4 Zur Beurteilung der gesundheitlichen Wirkungen

Bei Verbrennungsprozessen entstehen Tausende von Schadstoffen, von denen einige wenige gut untersucht sind andere weniger gut. Zur Gewährleistung einer guten Luftqualität wurden Luftschadstoffe reguliert, die entweder allein eine schädliche Wirkung auf die menschliche Gesundheit oder die Umwelt haben und/oder die Teil eines schädlichen Schadstoffgemisches sind (als Indikator für das Gemisch).

### 1.4.1 Studienmethoden und ihre Aussagemöglichkeiten

Kurzfristige und teilweise auch langfristige Wirkungen können in Experimenten getestet werden. Experimente an Zellen können Wirkungsmechanismen aufzeigen, sagen aber nichts über die Folgen von Konzentrationen wie sie in der Umwelt auftreten aus. Experimente an Tieren können auch nicht unbedingt auf Menschen übertragen werden. Experimente an Menschen müssen an Gesunden oder nur leicht Erkrankten durchgeführt werden, können nicht sehr lange dauern und dürfen keine schweren Schäden hinterlassen. Sie können nicht viel aussagen über Wirkungen einer langfristigen Belastung. Kombinationswirkungen der üblichen Aussenluftmischung werden mittlerweile verstärkt untersucht. Beispielsweise zeigten Campen et al. (2014) in Experimenten an Mäusen, dass die kombinierte Belastung mit gasförmigen Schadstoffen und Partikeln schädlicher war als die Belastung mit jeder Komponente für sich. Die Folgen kurzfristiger Schadstoffschwankungen (z.B. bezüglich Sterblichkeit, Spitaleintritte, Blutdruck) können auch in epidemiologischen Studien untersucht werden.

Die Folgen langfristiger Schadstoffbelastungen können praktisch nur mit epidemiologischen Studien untersucht werden. Dabei werden eine Vielzahl von Personen über einen längeren

Zeitraum beobachtet und Veränderungen ihres Gesundheitszustands oder gesundheitlicher Zielgrössen in Bezug zur Schadstoffbelastung unter gleichzeitiger Berücksichtigung anderer gesundheitsrelevanter Faktoren gesetzt.

#### 1.4.2 Ursachen oder bloss statistische Beziehung? – Die Frage der Kausalität

Statistische Modelle zeigen einen Zusammenhang auf. Zur Beurteilung der Kausalität werden zusätzlich Studien aus anderen Bereichen wie experimentelle Studien am Tier oder Menschen einbezogen.

##### NO

NO wird zusammen mit Kohlenmonoxid, ultrafeinen Partikeln und anderen Schadstoffen im Abgas ausgestossen und in Abhängigkeit von Sauerstoffradikalen bzw. Ozon zu NO<sub>2</sub> umgewandelt. NO ist deshalb wie CO ein Indikator für primär entstandene Schadstoffe aus dem Verkehr. In städtischen Verhältnissen korrelieren die Tagesmittelwerte von NO zeitlich stark mit Kohlenmonoxid und flüchtigen organischen Kohlenwasserstoffen (VOC), häufig auch mit NO<sub>2</sub>. NO ist ein Botenstoff im menschlichen Stoffwechsel und bis in hohe Konzentrationen ungiftig. Die in Zusammenhang mit NO beobachteten Wirkungen in epidemiologischen Studien sind daher den Verkehrsabgasen allgemein zuzuschreiben und nicht auf toxische Wirkungen von NO zurückzuführen (vgl. EKL, 2005, Kapitel 3).

##### NO<sub>2</sub>

Für die gefundenen Wirkungen des NO<sub>2</sub> in Konzentrationen, wie sie in der Aussenluft vorkommen, gibt es unterschiedliche Interpretationen. NO<sub>2</sub> kann:

- eine direkte Wirkung haben
- mit anderen Schadstoffen kombiniert wirken oder die Wirkung anderer Schadstoffe verstärken.
- ein Indikator für primäre Schadstoffe aus Verbrennungsprozessen (ultrafeine Partikel, Metalle, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) oder strassennahe Abgase (flüchtige Kohlenwasserstoffe, Kohlenmonoxid) sein.
- ein Indikator für andere Verkehrsemissionen sein wie Abrieb (Motor, Bremsen, Strassenbelag) oder Lärm.

Wenn zwei Schadstoffe nicht eng korreliert sind, d.h. zeitlich nicht parallel schwanken oder räumlich nicht gleich verteilt sind, können ihre Wirkungen in epidemiologischen Studien mit sogenannten Mehrschadstoffmodellen unterschieden werden. Dabei werden zwei oder mehrere Schadstoffe in die statistischen Modelle einbezogen, so dass beispielsweise Effekte von NO<sub>2</sub> unabhängig von denjenigen der Feinstaubbelastung festgestellt werden können.

Grosse Unsicherheiten bestehen in Bezug auf die Unabhängigkeit der beobachteten Effekte auf die langfristige Belastung mit primären Verkehrsaerosolen (z.B. ultrafeine Partikel), da es zu wenig Studien gibt, die Gesundheitseffekte der ultrafeinen Partikel untersucht haben und noch weniger, welche NO<sub>2</sub> und ultrafeine Partikel (oder andere im Aerosol enthaltene Stoffe) in Mehrschadstoffmodellen untersucht haben.

In den meisten epidemiologischen Studien wird NO<sub>2</sub> untersucht, nur selten NO, deshalb werden nachfolgend vornehmlich Aussagen zum NO<sub>2</sub> gemacht.

## 2 Vorgehen

Das europäische Regionalbüro der Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat im Auftrag der europäischen Union eine internationale Arbeitsgruppe eingesetzt, um die gesundheitlichen Wirkungen der Luftverschmutzung in Europa zu untersuchen. Daraus resultierten

Übersichten zu wichtigen Luftschadstoffen, welche im REVIHAAP-Bericht zusammengefasst wurden (Review of evidence on health aspects of air pollution) (WHO, 2013b). Im HRAPIE-Bericht (Health risks of air pollution in Europe) wurden schliesslich Dosis-Wirkungsbeziehungen, die in Gesundheitsfolgenabschätzungen zur Anwendung kommen sollen, für Feinstaub, Ozon und NO<sub>2</sub> empfohlen (WHO, 2013a). Die Erkenntnisse und Arbeiten des REVIHAAP-Berichts, für den systematisch Studien von 2004 bis April 2012 gesucht worden waren, wurden der aktuellen Synthese zu Grunde gelegt. Die seither erschienene Literatur wurde in der Literaturdatenbank LUDOK bis Juli 2014 gesucht, gesichtet und in Beziehung zu den im REVIHAAP gestellten Schlussfolgerungen gesetzt. Zu Teilaspekten wurde die Gesamtliteratur analysiert.

#### **LUDOK – Eine Datenbank im Dienste der Gesundheit**

Die Datenbank LUDOK des Schweizerischen Tropen- und Public Health-Instituts (Swiss TPH) in Basel wird im Auftrag des BAFU geführt. Sie umfasst über 8000 wissenschaftliche Artikel zur Luftverschmutzung und ihren Auswirkungen auf die Gesundheit. Die Datenbank kann über die Website <http://ludok.swisstph.ch> kostenlos konsultiert werden. Recherchen sind nach Thema, Schlagwort, Autor, Publikationsjahr, Zielgruppe und Studientyp auf Deutsch, Englisch und Französisch möglich.

Der Mehrwert von LUDOK liegt in den Kurzfassungen aller Artikel in deutscher Sprache. Neben den üblichen Referenzen (Autoren, Titel, Quelle und Publikationsjahr) sind jeweils auch das Ziel der Forschung, die Stichprobe und die verwendeten Methoden angegeben. Ausserdem finden Interessierte hier eine rund 20-zeilige Zusammenfassung der Resultate sowie Bemerkungen der drei für die Datenbank zuständigen Personen.

Schliesslich präsentiert die Website unter der Rubrik «Neue Studien» rund sechsmal pro Jahr eine Auswahl kürzlich erschienener Untersuchungen und wissenschaftlicher Artikel. Wer über die Aufschaltung einer neuen Auswahl informiert werden möchte, kann ganz einfach den kostenlosen Newsletter abonnieren.

#### **Kasten 1: LUDOK – Literaturdatenbank zu gesundheitlichen Auswirkungen der Aussenluftverschmutzung.**

Die Zusammenstellung der kurzfristigen Folgen der NO<sub>2</sub>-Belastung beschränkt sich auf die Ergebnisse von Bevölkerungsstudien und orientiert sich an den untersuchten Effekten im REVIHAAP-Bericht. Da langfristige Folgen eine grössere Bedeutung haben für die öffentliche Gesundheit (vgl. Pope et al., 2007 und Brook et al., 2010) als kurzfristige Belastungsfolgen, werden sie eingehender diskutiert.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Kurzfristige Folgen der Belastung mit NO<sub>2</sub>**

Das Augenmerk der WHO-Analysen für den REVIHAAP-Bericht lag auf möglichen gesundheitlichen Auswirkungen, welche im Zusammenhang mit der NO<sub>2</sub>-Belastung unabhängig von anderen Schadstoffen – insbesondere Feinstaubgrössen – beobachtet werden. Hierfür wurden vor allem Studien berücksichtigt, welche die Zusammenhänge in sogenannten Mehrschadstoffmodellen untersucht haben.

Experimentelle Studien mit Menschen und toxikologische Studien weisen auf mögliche Mechanismen hin, insbesondere in Bezug auf die Atemwegsgesundheit, welche eine kausale Beziehung wahrscheinlich erscheinen lassen.

### 3.1.1 Sterblichkeit

Die meisten der 24 Studien, welche im REVIHAAP-Projekt den Zusammenhang der Sterblichkeit mit der kurzfristigen NO<sub>2</sub>-Belastung in Mehrschadstoffmodellen untersucht haben, zeigen einen positiven und statistisch signifikanten Zusammenhang, mit Ausnahme der amerikanischen NMMAPS-Studie (Zeka & Schwartz, 2004). Basierend auf den APHEA-2 Untersuchungen empfiehlt die WHO eine Dosis-Wirkungsbeziehung von 0.37% mehr krankheitsbedingten Sterbefällen pro Anstieg der NO<sub>2</sub>-Belastung um 10 µg/m<sup>3</sup>, unabhängig von anderen Schadstoffen (WHO, 2013b). Ob dieser Zusammenhang auch unabhängig von der Belastung mit ultrafeinen Partikeln oder anderen Verkehrsabgasen ist, kann bis jetzt nicht mit Sicherheit gesagt werden, da noch zu wenige Studien vorliegen, welche diese Grössen gemeinsam untersucht haben.

Zwei neuere Studien scheinen diese Schlussfolgerungen zu bestätigen: Die chinesische Studie von Meng et al. (2013), welche die Sterblichkeit in Abhängigkeit verschiedener Fraktionen der ultrafeinen Partikel untersucht haben, fand für die Fraktion der <0.3µm grossen Partikel von NO<sub>2</sub> unabhängige Effekte. Im Einzelschadstoffmodell war der Effektschätzer für NO<sub>2</sub> pro Interquartilanstieg grösser als für den Interquartilanstieg der Belastung mit ultrafeinen Partikeln. Es wurde jedoch kein Zweisadstoffmodell gerechnet. Alessandrini et al. (2013) fanden im italienischen EpiAir2-Projekt ebenfalls von PM10 unabhängige Zusammenhänge der krankheitsbedingten Sterblichkeit und jener an Atemwegskrankheiten (ein Anstieg von NO<sub>2</sub> um 10µg/m<sup>3</sup> war mit einem relativen Risiko von 1.011 (95%-Konfidenzintervall: 1.006-1.016) verbunden, das im Zweisadstoffmodell robust blieb).

### 3.1.2 Spitaleintritte und Notfallkonsultationen

Verschiedene Studien, welche in REVIHAAP zitiert werden, zeigen positive Zusammenhänge zwischen Spitaleintritten wegen Atemwegskrankheiten und NO<sub>2</sub>, welche auch in Mehrschadstoffmodellen robust blieben. Pro Anstieg der NO<sub>2</sub>-Belastung um 10 µg/m<sup>3</sup> (24-Stunden-Mittelwert) geht die WHO von einer Zunahme der Spitaleintritte wegen Atemwegskrankheiten um 1.8% für alle Altersgruppen aus (WHO, 2013b).

Vier neuere Studien bestätigen teilweise diese Einschätzung (z.B. Cirera et al., 2012: mehr Notfallkonsultationen wegen Asthma und COPD und Ezratty et al., 2014: verstärkte Entzündungsreaktion in den Atemwegen von Asthmatikern und schlechtere Asthmakontrolle bei NO<sub>2</sub>-Spitzenbelastungen). Gefundene Zusammenhänge mit NO<sub>2</sub> waren oft abgeschwächt oder verschwanden in den Mehrschadstoffmodellen: Faustini et al. (2013) fanden Zusammenhänge der Spitaleintritte und Todesfälle an Atemwegskrankheiten mit PM10 und NO<sub>2</sub>, welche im 2-Schadstoffmodell verringert und nicht mehr signifikant waren. Die Autoren folgern aber aus den höheren Effektschätzern in den Einzelschadstoffmodellen, dass der NO<sub>2</sub>-Effekt stärker als jener von PM10 sei. Santus et al. (2012) sahen einen Zusammenhang der Zunahme von Notfallkonsultationen wegen Atemwegsinfektionen und Verschlimmerung von COPD bei steigender NO<sub>2</sub>-Belastung, welche nach Einbezug von CO und PM10 nicht mehr bestand.

Ein kurzfristiger Anstieg der NO<sub>2</sub>-Belastung wird auch in verschiedenen Übersichtsarbeiten mit Herz-/Kreislaufkrankheiten in Verbindung gebracht, beispielsweise mit kardiopulmonalen Notfällen insgesamt (Carlsen et al., 2013), erhöhtem Herzinfarkttrisiko (Mustafic et al., 2012), akuter Herzinsuffizienz (Shah et al., 2013) oder Schwangerschaftsbluthochdruck (Hu et al., 2014).

### 3.1.3 Weitere Grössen und Schlussfolgerung

Das halbexperimentelle niederländische RAPTES-Projekt, in dem Versuchspersonen an Orten mit unterschiedlicher Zusammensetzung der Luft untersucht wurden (z.B. auf dem Bauernhof, in der U-Bahn), fand Hinweise auf eine von ultrafeinen Partikeln unabhängige Wirkung des NO<sub>2</sub> auf die Lungenfunktion (Strak et al., 2012), die Gerinnung (Strak et al.,

2013), auf Entzündungseiwesse (Steenhof et al., 2013) und auf Zellen der Immunabwehr (Lymphozyten und Leukozyten) (Steenhof et al., 2014).

Zusammenfassend kann man sagen, dass ein kurzfristiger Anstieg der NO<sub>2</sub>-Belastung mehr krankheitsbedingte Todesfälle, mehr Spitaleintritte wegen Atemwegserkrankungen und mehr Notfallbehandlungen wegen Herz-Kreislaufferkrankungen und Atemwegsproblemen erwarten lässt. Die Effekte sind teilweise unabhängig und grösser als jene in Zusammenhang mit der Feinstaubbelastung, gemessen als PM10 oder PM2.5. Inwiefern sie unabhängig von ultrafeinen Partikeln oder anderen verkehrsbedingten Schadstoffen sind, kann bis jetzt nicht abschliessend beurteilt werden.

NO <sub>2</sub> -Messgrösse	Zielgrösse	Effektschätzer RR (95%-CI) pro Anstieg um 10 µg/m <sup>3</sup>	Bemerkung, Quelle
NO <sub>2</sub> , Durchschnitt des höchsten 1 Std. Wertes des Sterbetages und des Tages davor	Krankheitsbedingte Sterblichkeit	0.3% (0.2-0.4%)	Alle Altersgruppen, ohne Schwelle, APHEA-2 (Samoli et al., 2006)
NO <sub>2</sub> , Tagesmittel	Spitaleintritte wegen Atemwegserkrankungen	1.8% (1.1-1.5%)	Alle Altersgruppen, ohne Schwelle, APED-Metaanalyse (Anderson et al., 2007)

**Tabelle 1: Die von der WHO empfohlenen Dosis-Wirkungsbeziehungen für Gesundheitsfolgen kurzfristiger NO<sub>2</sub>-Belastungen in Gesundheitsfolgenabschätzungen (WHO, 2013a).**

### 3.2 Langfristige Folgen der Belastung mit NO<sub>2</sub>

Langfristige Folgen der Luftbelastung sind im Allgemeinen grösser als die summierten Folgen kurzfristiger Belastung, da auch subklinische und chronische Effekte hinein spielen (Brook et al., 2010, Künzli et al., 2001) .

Das REVIHAAP-Projekt analysierte Studien zu den gesundheitlichen Auswirkungen der NO<sub>2</sub>-Belastung in der Aussenluft, welche Zusammenhänge mit der Sterblichkeit, Krankheiten wie Herz-/Kreislaufferkrankungen, Asthma, Diabetes oder Bronchitis und der Lungenfunktion untersuchten. Andere physiologische Veränderungen und geburtshilfliche Zielgrössen wurden nicht berücksichtigt.

Gemäss den Autoren des REVIHAAP-Berichts weisen die epidemiologischen Studien zu den Langzeiteffekten des NO<sub>2</sub> auf Wirkungen bezüglich der Sterblichkeit an Atemwegserkrankungen, Herz-/Kreislaufferkrankungen und Atemwegssymptomen bei Kindern sowie ihrer Lungenentwicklung hin. Diese gesundheitlichen Folgen waren in Mehrschadstoffmodellen unabhängig von der Feinstaubbelastung, gemessen als PM. Für die Verwendung in Gesundheitsfolgenabschätzungen schlagen sie Effektschätzer für die Sterblichkeit und für Atemwegsbeschwerden bei Kindern vor (siehe Tabelle 2).

NO <sub>2</sub> -Messgrösse	Zielgrösse	Effektschätzer RR (95%-CI)	Bemerkung, Quelle
NO <sub>2</sub> , Jahresdurchschnitt	Krankheitsbedingte Sterblichkeit	5.5% (3.1-8%) pro Anstieg um 10 µg/m <sup>3</sup>	30 Jahre und älter, ab 20 µg/m <sup>3</sup> (Hoek et al., 2013)
NO <sub>2</sub> , Jahresdurchschnitt	Atemwegsbeschwerden (Bronchitis) bei asthmatischen Kindern	2.1% (-1 - 6%) pro Anstieg um 1 µg/m <sup>3</sup>	5-14 Jährige, ohne Schwelle (CHS-Studie McConnell et al., 2003)

**Tabelle 2: Die von der WHO empfohlenen Effektschätzer für Gesundheitsfolgen von Langzeitbelastung mit NO<sub>2</sub> für die Verwendung in Gesundheitsfolgenabschätzungen (WHO, 2013a).**

### 3.2.1 Sterblichkeit

In jüngster Zeit sind zwei neuere Übersichtsarbeiten zur Sterblichkeit in Abhängigkeit der Belastung mit NO<sub>2</sub> publiziert worden, die sehr deutlich einen Zusammenhang der Sterblichkeit insgesamt, an Herz-/Kreislaufkrankungen und an Atemwegserkrankungen zeigen.

Die Ergebnisse der Analyse von Hoek et al. (2013) werden auch von der WHO im REVIHAAP bzw. HRAPIE-Bericht für die Berechnung in Gesundheitsfolgenabschätzungen empfohlen. Hoek und Kollegen berechneten aus 11 Effektschätzern pro Anstieg der NO<sub>2</sub>-Belastung um 10 µg/m<sup>3</sup> eine Zunahme der krankheitsbedingten Sterblichkeit um 5.5% (95%-Konfidenzintervall 3.1-8.0%). Dabei wurden nur Studien einbezogen, welche die unterschiedliche räumliche Belastung mit NO<sub>2</sub> in Städten z.B. mit Modellierung in Landnutzungsmodellen berücksichtigt hatten.

Die noch neuere Metaanalyse von Faustini et al. (2014), welche zusätzlich ein Augenmerk auf Mehrschadstoffmodelle mit Feinstaubgrössen richtete, errechnete folgende gepoolte Effektschätzer. Pro Anstieg der NO<sub>2</sub>-Belastung um 10 µg/m<sup>3</sup> nahm die Sterblichkeit insgesamt um 4% (1.9-6.4%), die Sterblichkeit an Herz-/Kreislaufkrankheiten um 13.3% (8.8-18%) und jene an Atemwegserkrankungen um 2.4% (1.7-3.2) zu.

In der Zwischenzeit sind weitere Ergebnisse des europäischen Projekts ESCAPE, in das auch Schweizer Daten aus der SAPALDIA Studie einfließen, erschienen. Die individuelle Schadstoffbelastung wurde mit Landnutzungsmodellen abgeschätzt, jedoch mit Messwerten, die erst nach dem Eintreten der gesundheitlichen Zielgrössen erhoben wurden. Dies erklärt ggf. teilweise fehlende Zusammenhänge. Beelen et al. (2014) untersuchten das Risiko für die krankheitsbedingte Sterblichkeit und fanden für PM<sub>2.5</sub> signifikant erhöhte Risiken und für NO<sub>x</sub> und PM<sub>10</sub> lediglich nicht signifikant erhöhte Risiken. Die Analyse der Sterblichkeit an Herz-/Kreislaufkrankheiten (Beelen et al., 2014) und Atemwegserkrankungen (Dimakopoulou et al., 2014) zeigte keine oder keine signifikanten Zusammenhänge. In der englischen Kohortenstudie von Carey et al. (2013), welche nebst Schadstoffen auch den Einfluss des Sozialstatus auf die Sterblichkeit untersucht hat, war nach Einbezug desselbigen die krankheitsbedingte Sterblichkeit und jene an Herz-/Kreislaufkrankheiten nicht mehr signifikant mit NO<sub>2</sub> verbunden und auch nicht mehr mit PM<sub>2.5</sub>, die Zusammenhänge mit der Sterblichkeit an Atemwegserkrankungen blieben bestehen. Auch bei Tonne et al. (2013) verschwand der Zusammenhang nach Einbezug des Sozialstatus mit der Sterblichkeit von Herzinfarktpatienten. In diesen englischen Studien wurde die NO<sub>2</sub>-Belastung der Patienten mit der Belastung am Schwerpunkt ihres Postleitzahlgebietes abgeschätzt. In der Nurses' Health Study schliesslich fanden Hart et al. (2013) erhöhte Risiken für Herzinfarkt oder vorzeitige Sterblichkeit in Abhängigkeit der NO<sub>2</sub>-Belastung und der Nähe zum Verkehr.

Der Vergleich der NO<sub>2</sub>- und PM<sub>2.5</sub>-Effektschätzer pro Interquartilsperiode ergab bei Faustini et al. (2014) in denjenigen Studien, für welche dies berechnet werden konnte, grössere Effekte für NO<sub>2</sub> als für PM<sub>2.5</sub>, was auch Carey et al. (2013) zeigten. In der Übersicht von Faustini und Kollegen rechneten 7 Studien Zwei- oder Mehrschadstoffmodelle, je drei davon für die gesamte Sterblichkeit und die Sterblichkeit an Herz-/Kreislaufkrankheiten. Je zwei davon fanden unabhängige Effekte von NO<sub>2</sub>. Die Autoren schliessen daraus, dass die mit der NO<sub>2</sub>-Belastung angezeigten Sterberisiken mindestens so bedeutend sind wie die mit PM<sub>2.5</sub> assoziierten Risiken, und dass die Mehrschadstoffmodelle Hinweise auf eine unabhängige Rolle von NO<sub>2</sub> oder der damit assoziierten Belastung aus der Verbrennung geben (2014).

Auch die neueren Studien finden Zusammenhänge mit der Sterblichkeit, sowohl gesamthaft, als auch an Herz-/Kreislaufkrankheiten und Atemwegserkrankungen.

### 3.2.2 Langfristige Folgen für die Atemwegsgesundheit

#### Lungenfunktion bzw. Lungenentwicklung

##### Bei Kindern

Die Lungenfunktion ist ein wichtiges Mass für die Lungengesundheit. Die WHO stellte bereits 2005 Beziehungen der NO<sub>2</sub>-Belastung mit geringerem Lungenwachstum bei Kindern in den überarbeiteten Luftqualitätsleitlinien fest (2006).

Im REVIHAAP-Bericht wurde dieser Zusammenhang bestätigt. Insbesondere die Ergebnisse der kalifornischen Kindergesundheitskohortenstudie (CHS) von Gauderman et al. (2004) zeigten Defizite in der Entwicklung der FVC, FEV<sub>1</sub> und dem maximalen expiratorischen Fluss bei 50% der forcierten Vitalkapazität für NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub>, elementaren Kohlenstoff und sauren Aerosolen (acid vapour), wobei der Effekt von NO<sub>2</sub> generell grösser war als jener anderer Schadstoffe, bei Belastungsniveaus wie sie in Europa vorkommen. Studien aus Norwegen und Schweden fanden ebenfalls Zusammenhänge mit PM<sub>10</sub> und NO<sub>2</sub> bzw. NO<sub>x</sub> (Ofstedal et al., 2008; Schultz et al., 2012). Die Studie von Rojas-Martinez et al. (2007) bestätigte die Resultate und wies in Mehrschadstoffmodellen auf einen unabhängigen Effekt des NO<sub>2</sub> von PM<sub>10</sub> und PM<sub>2.5</sub> in Mexiko hin.

Eine neuere Studie von Gehring et al. (2013), welche fünf europäische Geburtskohorten untersuchte, fand ebenfalls eine klinisch bedeutsame Verringerung der Lungenfunktion in Zusammenhang mit der Belastung mit NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub> und der Lichtabsorption auf PM<sub>2.5</sub>. Eenhuizen et al. (2013) fanden in den Niederlanden einen Zusammenhang der verringerten Lungenfunktion mit der langfristigen Verkehrsbelastung mit PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub> und Russ. Urman et al. (2014) schliesslich fanden in der kalifornischen Kinderkohorte Hinweise dafür, dass nicht nur die regionale Luftbelastung sondern insbesondere die lokale Luftbelastung mit NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub> und NO einen Einfluss auf die Lungenfunktion hat. Auch Svendsen et al. (2012) fanden in einer Querschnittsanalyse an Kindern in Texas schlechtere Lungenfunktionswerte bei Kindern, welche höher mit NO<sub>2</sub> belastet waren.

Auch die neueren Studien stützen die Einschätzung, dass NO<sub>2</sub> oder Schadstoffe aus dem Verkehr das Lungenwachstum bei Kindern beeinträchtigen.

##### Bei Erwachsenen

Bei Erwachsenen wurde verschiedentlich eine verminderte Lungenfunktion in Abhängigkeit der Luftbelastung mit PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> und SO<sub>2</sub> festgestellt (Ackermann-Lieblich et al., 1997; Forbes et al., 2009). Eine Übersichtsarbeit von Götschi et al., aus dem Jahr 2008 fand damals jedoch keine konsistenten oder schlüssigen Studienergebnisse. Es wurde vermutet, dass dies auf eine unzureichende Belastungsabschätzung zurückzuführen war, da grösstenteils nur Hintergrundbelastungen (1 Monitor) verschiedener Städte miteinander verglichen wurden und NO<sub>2</sub> räumlich sehr heterogen verteilt ist.

Neuere Studien mit räumlich besser aufgelösten Belastungsabschätzungen finden mittlerweile auch bei Erwachsenen eine verminderte Lungenfunktion in Abhängigkeit der  $\text{NO}_2$ -Werte. Jacquemin et al. (2013) fanden in ihrer neueren Studie, welche die Feinstaub- und  $\text{NO}_2$ -Belastungen in Grenoble, Frankreich, mit verschiedenen Modellansätzen individuell abschätzten, eine verminderte Lungenfunktion (FEV1 und FVC) in Abhängigkeit der Belastungen. Boogaard et al. (2013) fanden in den Niederlanden bei Abnahme des Verkehrs ( $\text{NO}_2$ ) verbesserte Lungenfunktionswerte (FEV1, FVC) bei Erwachsenen. Eine Analyse im Rahmen der ESCAPE-Studie mit individuellen Belastungsabschätzungen ergab sowohl für langfristig höhere  $\text{NO}_2$ - als auch  $\text{PM}_{10}$ -Belastungen eine signifikant verminderte Lungenfunktion (FEV1, FVC) (Adam et al., 2014).

## Asthma

Bereits 2010 stufte das Health Effects Institute den Zusammenhang von neu entwickeltem Asthma bei Kindern mit Verkehrsemissionen als höchstwahrscheinlich ein (2010). Die Metaanalyse von Anderson et al. (2013a), welche die Ergebnisse von Geburtskohortenstudien zur Inzidenz von Asthma bei Kindern kombinierte, fand sowohl für  $\text{NO}_2$  als auch  $\text{PM}_{2.5}$  Zusammenhänge. Das Asthmarisiko war höher, wenn nur Ergebnisse von Studien zusammengefasst wurden, die die örtliche Belastung an der Wohnadresse berücksichtigten (14% höheres Asthmainzidenzrisiko gegenüber 7% höherem Risiko, wenn alle Studien metaanalytisch kombiniert wurden). Die REVIHAAP-Autoren schliessen aus dem grösseren Belastungsspektrum mit  $\text{NO}_2$  dabei auf einen vergleichbaren, wenn nicht grösseren Effekt als für  $\text{PM}_{2.5}$  (WHO, 2013b, S. 93). Weitere neue Studien unterstützen diese Einschätzung (Carlsten et al., 2011; Gruziova et al., 2013, Lee et al., 2012; Yamazaki et al., 2014 und auch Ranzi et al. (2014), wenn auch die Beziehung in dieser Studie nur schwach (nicht signifikant) war). Einzig Mölter et al. (2014) fanden in einer englischen Geburtskohorte keine Zusammenhänge, was an der Belastungsabschätzung liegen könnte, welche Innenraumbelastungen berücksichtigte, die das durch Aussenluft bedingte Risiko überdecken könnten.

Andere Studien fanden, dass bestimmte Genotypen oder Vorerkrankungen das schadstoffbedingte Risiko für neu auftretendes Asthma beeinflussten (MacIntyre et al., 2014 für  $\text{PM}_{10}$  und  $\text{NO}_2$  mit Genotypen, Kim et al., 2013 für  $\text{NO}_2$ , Ozon und CO mit Bronchiolitis in Südkorea, Dell et al., 2014 mit verkehrsbedingten Schadstoffen und Allergien und Sonnenschein-van der Voort et al., 2012 bei Passivrauch belasteten Kindern mit  $\text{PM}_{10}$  und  $\text{NO}_2$ -Belastung).

Keine der Studien konnte die Effekte von anderen Schadstoffen in Mehrschadstoffmodellen trennen. Einzig McConnell et al. (2010) untersuchten  $\text{NO}_2$  zusammen mit der Verkehrsbelastung, welche die gefundenen Effekte verringerte. Sie berechneten die Verkehrsemissionen allerdings teilweise aus den  $\text{NO}_x$ -Emissionen, so dass eher die Verkehrsbelastung gegenüber der Hintergrundbelastung untersucht wurde. Den Feinstaub schlossen sie nicht in die Mehrschadstoffmodelle ein, da sie zuvor keinen Zusammenhang mit Partikeln gefunden hatten. Sie schliessen daher eher auf einen Zusammenhang der Asthmainzidenz mit den Verkehrsemissionen als mit  $\text{NO}_2$  direkt.

Auch bei Erwachsenen weisen verschiedene Studien wie die ECRHS oder SAPALDIA auf Zusammenhänge der Asthmainzidenz bei Erwachsenen mit der  $\text{NO}_2$ - oder Verkehrsbelastung hin (Jacquemin et al., 2009; Künzli et al., 2009). Eine Metaanalyse konnte diese Zusammenhänge jedoch nicht bestätigen. Es wurden ähnliche aber weniger klare Zusammenhänge als bei Kindern gefunden, was auf die Heterogenität der Studien zurückgeführt wird (Jacquemin et al., 2012).

Der Zusammenhang zwischen Asthmaprävalenz und  $\text{NO}_2$  oder Verkehrsschadstoffen konnte bei Kindern bisher nicht so gut nachgewiesen werden. Anderson et al. (2013b) fanden in ihrer Metaanalyse keinen Zusammenhang mit Lebenszeitasthma und verschiedenen Luftschadstoffen. Allerdings hatten die meisten der eingeschlossenen Studien lediglich die Hintergrundbelastungen mit  $\text{NO}_2$  und nicht die Belastung am Wohnort oder die Verkehrsnähe gemessen. Die zwei Studien, welche die lokalen Gegebenheiten in den Belastungsabschätzungen besser berücksichtigen konnten, fanden beide erhöhte



Asthmaprävalenzrisiken, welche allerdings nicht signifikant waren (Janssen et al., 2003 und Shima et al., 2000). In einer neueren Metanalyse hing die 12 Monatsprävalenz von Asthmasymptomen knapp signifikant mit der kleinräumigen Belastung mit verkehrsbedingten Schadstoffen gemessen mit  $\text{NO}_x$  oder  $\text{NO}_2$  zusammen (Favarato et al., 2014).

Der Zusammenhang von Asthma mit der  $\text{NO}_2$ -Belastung verringerte sich in Mehrschadstoffmodellen in den Studien von Dong et al. (2011) ( $\text{NO}_2$  mit  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{SO}_2$ , Ozon und CO) und Pan et al. (2010) ( $\text{NO}_2$  mit TSP und  $\text{SO}_2$ ). Sahsuvaroglu et al. (2009) fanden nur in einer Subgruppe von Mädchen mit Heuschnupfen einen Zusammenhang von Asthma mit  $\text{NO}_2$ , welcher sich im Mehrschadstoffmodell mit  $\text{SO}_2$ , Ozon und  $\text{PM}_{10}$  verstärkte.

Die Studie von Mölter et al. (2014) fand für die Prävalenz ebenfalls keinen Zusammenhang mit  $\text{NO}_2$  oder  $\text{PM}_{10}$ . Die jährlich wiederholte Querschnittstudie von Hasunuma et al. (2014) in Japan stellte sinkende Asthmaraten bei einer Verringerung der  $\text{NO}_2$ - und  $\text{PM}_{7}$ -Belastung fest. Die meisten Querschnittstudien fanden keinen Zusammenhang zwischen der Asthmaprävalenz und der  $\text{NO}_2$ -Belastung (Svendsen et al., 2012, Abidin et al., 2014, Kim et al., 2013, Hwang et al., 2013). Lediglich Zhou et al. (2013) fanden in einer Subgruppe von Kindern mit emotionalen oder Verhaltensproblemen einen Zusammenhang der Asthmahäufigkeit mit der  $\text{NO}_2$ -Belastung und Su et al. (2013) fanden eine Interaktion zwischen einem Genotyp und  $\text{NO}_2$  in Bezug auf Asthma.

Insgesamt scheint  $\text{NO}_2$  oder Verkehr mit der Asthmaentstehung zusammenzuhängen, was vor allem bei Kindern gezeigt werden konnte. Studien, welche nicht die Hintergrundbelastung sondern die örtliche Belastung mit  $\text{NO}_2$  oder Verkehr messen, zeigen auch einen Zusammenhang mit der Häufigkeit von Asthma. Studien mit weniger guter Belastungsmessung fanden keine oder weniger oft Zusammenhänge. Es könnte auch sein, dass andere Faktoren die Asthmaprävalenz stärker beeinflussen und durch die weniger genaue Belastungsabschätzung genetische oder familiäre Einflüsse und bei Erwachsenen auch die Belastungen im Beruf und Rauchen die Zusammenhänge verschleiern, wenn diese nicht entsprechend als Zerrgrößen in die Analysen einbezogen werden.

## Lungenkrebs

Die nachfolgenden Erkrankungen werden im REVIHAAP-Bericht nicht oder nur am Rande besprochen.

Luftverschmutzung als Ganzes wurde 2013 von der internationalen Krebsagentur der WHO als krebserregend eingestuft (Loomis et al., 2013). Da Lungenkrebs im REVIHAAP-Bericht nicht behandelt wird und zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Übersichtsarbeit erschienen ist, wird hier eine kurze qualitative Übersicht gegeben.

LUDOK wurde nach Studien zu Lungenkrebs in Zusammenhang mit Stickstoffoxidbelastungen durchsucht. Aus den resultierenden 53 Einträgen untersuchten 17 Lungenkrebs nicht direkt oder waren keine Originalarbeiten. Zu fünf Studien finden sich in der Zwischenzeit aktualisierte Analysen (z.B. Pope et al., 2002). Somit wurden 31 Studien begutachtet, welche die Sterblichkeit an Lungenkrebs in Abhängigkeit von  $\text{NO}_2$  oder  $\text{NO}_x$  oder das Lungenkrebsrisiko untersucht hatten (vgl. Tabelle im Anhang).

## Sterblichkeit

Die Sterblichkeit an Lungenkrebs wurde in 14 Kohortenstudien und 2 Querschnitt- oder Fall-Kontrollstudien untersucht. Von den fünf nordamerikanischen Studien fanden zwei keine Zusammenhänge (Krewski et al., 2009 mit Expositionsabschätzung mit LUR, Lipsett et al., 2011 mit Expositionsabschätzung 3 km zum nächsten Monitor). Abbey et al. (1999) fanden in der ASHMOG-Studie nur für Frauen einen Zusammenhang der Lungenkrebssterblichkeit mit  $\text{NO}_2$ , welcher im Zweischadstoffmodell zusammen mit  $\text{SO}_2$  verschwand. Zwei der amerikanischen Studien fanden einen Zusammenhang mit  $\text{NO}_2$ , welcher sich im Mehrschadstoffmodell mit Feinstaub ( $\text{PM}_{2.5}$ ) wenig veränderte (Jerrett et al., 2013, Hart et al., 2011).

Der Grossteil der europäischen Studien findet Zusammenhänge mit  $\text{NO}_2$  (Filleul et al., 2002, Naess et al., 2007, Carey et al., 2013, Heinrich et al., 2013 (nicht signifikant erhöht),

Cesaroni et al., 2013) oder  $\text{NO}_x$  (Nafstad et al., 2003). Die einzige Untersuchung, die auch Mehrschadstoffmodelle rechnen konnte, zeigte gleichbleibende Effektschätzer für  $\text{NO}_2$  mit  $\text{PM}_{2.5}$  oder die Verkehrsindikatoren (Cesaroni et al., in Rom, 2013). Nur die niederländische Studie von Beelen et al. (2008) fand keinen Zusammenhang der Sterblichkeit an Lungenkrebs mit  $\text{NO}_2$ , dafür jedoch mit Verkehrsindikatoren Black Smoke und Nähe zum Verkehr.

Zwei japanische Kohortenstudien fanden ebenfalls Zusammenhänge (Yorifuji et al., 2009: nicht signifikant erhöht und Katanoda et al., 2011 signifikant). Auch die beiden Querschnittstudien aus Asien sahen Assoziationen mit den Lungenkrebstodesfällen mit der  $\text{NO}_2$ -Belastung (Tango et al., 1994: Belastung im Quartier, Liu et al., 2008).

## Inzidenz

Die Inzidenz von Lungenkrebs in Abhängigkeit von Stickstoffoxiden haben insgesamt 6 Kohortenstudien und 7 Querschnitt- oder Fall-Kontroll-Studien untersucht. 2 Studien untersuchten die Prävalenz.

Die einzige US-Studie fand im Kollektiv der Adventisten (ASHMOG) ein erhöhtes, aber nicht signifikantes Risiko für  $\text{NO}_2$  (Beeson et al., 1998). Die europäischen Kohortenstudien beobachteten in Norwegen mit  $\text{NO}_x$  (Nafstad et al., 2003) und in der EPIC-Studie mit  $\text{NO}_2$  (Vineis et al., 2007) signifikant erhöhte Risiken für das Auftreten von Lungenkrebs. In Dänemark fand man nicht-signifikant erhöhte Risiken mit  $\text{NO}_x$  und Verkehrsindikatoren, dafür aber in der Untergruppe der Nichtraucher signifikante Risiken mit  $\text{NO}_x$  (Raaschou et al., 2011). Die gesamteuropäische ESCAPE-Studie fand nur mit einzelnen Verkehrsindikatoren wie der Lichtabsorption oder den gefahrenen Fahrzeugkilometern im Umkreis des Wohnorts nicht-signifikant erhöhte Risiken (Raaschou et al., 2013). Beelen et al. (2008) beobachteten in der niederländischen NLCS-Kohorte nur in der Untergruppe der Nichtraucher erhöhte, aber nicht signifikante Risiken für Lungenkrebs mit Verkehrsindikatoren, aber nicht mit  $\text{NO}_2$ .

Die Querschnittanalysen zeigen ein ähnlich heterogenes Bild. Die Mehrheit der Studien fand signifikante oder erhöhte Risiken für das Auftreten von Lungenkrebs (Hystad et al., 2013 mit  $\text{NO}_2$  in Kanada, Raaschou et al., 2010 mit  $\text{NO}_x$  in Dänemark, Nyberg et al., 2000 in Schweden mit  $\text{NO}_2$ , Villeneuve et al., 2014 mit  $\text{NO}_2$  in Kanada und Chen et al., 2007 mit  $\text{NO}_x$  in den USA). Häufig wurden auch Assoziationen mit Verkehrsindikatoren gefunden (Vineis et al., 2006, Hystad et al., 2013, Villeneuve et al., 2014). Liaw et al. (2010), der die Inzidenz von Untergruppen der Lungenkarzinome (Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom) untersuchte, fand für Lungenkrebs allgemein keinen Zusammenhang mit  $\text{NO}_2$ , jedoch bei Männern ein erhöhtes Risiko bei steigender  $\text{NO}$ -Belastung. Das Fortschreiten des Tumors war in der Untergruppe der Frauen ebenfalls mit  $\text{NO}$  assoziiert. Chen et al. (2007) fanden ebenfalls einen Zusammenhang mit Adenokarzinomen mit  $\text{NO}_x$ . Nur 2 Analysen fanden keine Zusammenhänge (Trichopoulos et al., 1987, bei denen die  $\text{NO}_2$ -Belastung grob an zentralen Messstationen erfasst wurden, und Choi et al., 1997, die ebenfalls die Belastung eher grob erfassten und unklare Zusammenhänge fanden).

## Verkehrsabgase gemessen als Stickoxide können Lungenkrebs verursachen

Das Bild, welches sich nach der Analyse der einzelnen Studien zeigt, ist nicht einheitlich. Es scheint, dass Studien, welche eine genauere Belastungsabschätzung mit Modellierungen gerechnet haben, mit Ausnahme des ESCAPE Projekts und der ACS-Studie von Krewski et al. (2009), eher Zusammenhänge finden (Jerrett et al., 2013, Hart et al., 2011, Nafstad et al., 2004, Filleul et al., 2005, Naess et al., 2007, Raaschou et al., 2011, Cesaroni et al., 2013, Carey et al., 2013). Oft sind aber auch zusätzlich oder ausschliesslich Verkehrsgrössen mit der Lungenkrebssterblichkeit oder der Inzidenz assoziiert. In den wenigen Mehrschadstoffmodellen verschwand der  $\text{NO}_2$ -Effekt nach Einbezug von  $\text{SO}_2$  (Abbey et al., 1999), sank gemeinsam mit  $\text{PM}_{2.5}$  (Jerrett et al., 2013), blieb unverändert (Hart et al., 2011) oder verstärkte sich nach Einbezug von  $\text{SO}_2$  (Nafstad et al., 2003). Viele Autoren folgern, dass die beobachteten Zusammenhänge dem Verkehr zuzuschreiben sind.

Auch wir gehen davon aus, dass  $\text{NO}_2$  oder  $\text{NO}_x$  allein nicht Lungenkrebs verursacht, sondern als Indikator für Verkehr einen solchen Zusammenhang zeigt. In tierexperimentellen Studien scheint  $\text{NO}_2$  nicht kanzerogen zu wirken, könnte jedoch allenfalls die Kanzerogenese beeinflussen (Witschi et al., 1988). Eine mittlerweile im Publikationsprozess befindliche Übersichtsarbeit von Hamra et al. kommt ebenfalls zum Schluss, dass die Ergebnisse der Metaanalyse für  $\text{NO}_2$  oder  $\text{NO}_x$  mit der Hypothese vereinbar sind, dass verkehrsbedingte Luftschadstoffe das Risiko für Lungenkrebs erhöhen.

## COPD

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) wird in der jüngsten Übersicht und Metanalyse von Schikowski et al. (2014) in Verbindung mit Verkehrsindikatoren und der  $\text{NO}_2$ -/ $\text{NO}_x$ -Belastung gebracht. Schikowski et al. (2014) gehen von einem wahrscheinlichen Zusammenhang aus. Gan et al. (2013) fanden keine Zusammenhänge der Spitaleintritte oder Sterblichkeit mit der langfristigen Belastung mit  $\text{NO}_2$  oder  $\text{NO}_x$ , jedoch für die Belastung mit dem Schwärzungsmass Black Carbon.

## Weitere Atemwegssymptome, -erkrankungen

Untersuchungen zur Beziehung kurzfristiger Atemwegserkrankungen mit der langfristigen  $\text{NO}_2$ -Belastung zeigen konsistentere Resultate als jene mit Allergien. So fanden MacIntyre et al. (2014) in einer gemeinsamen Analyse der Daten von 10 europäischen Geburtskohorten erhöhte Risiken für Mittelohrentzündung und für Lungenentzündung bei höher belasteten Kindern. Während Lungenentzündung im ersten Lebensjahr mit vielen Schadstoffen zusammenhing, hing sie im 2. Lebensjahr nur noch signifikant mit der  $\text{NO}_2$  oder  $\text{NO}_x$ -Belastung zusammen. Auch in den USA hatten höher belastete Kinder häufiger Bronchitis (Svendsen et al., 2012). Ranzi et al. (2014) konnten diese Befunde in Rom allerdings nicht bestätigen.

## Allergien

Immer wieder wurde diskutiert, ob die Luftverschmutzung zu vermehrten Allergien führen kann. Fuertes et al. (2013) und Gruziova et al. (2012) fanden in einzelnen Kohortenstudien keine Zusammenhänge mit der allgemeinen Sensibilisierung, jedoch erhöhte Risiken mit allergischer Rhinitis bzw. Pollenallergie. In einer neueren Metaanalyse über fünf europäische Geburtskohorten fand sich jedoch kein Zusammenhang für irgendeine Allergie (Gruziova et al., 2014).

Weitere Kohortenstudien oder Querschnittstudien fanden keine Zusammenhänge (mit Ekzem (Aguilera et al., 2013, mit Atopie; Kim et al., 2013 in Südkorea; Orione et al., 2014 in Brasilien) oder gar inverse Beziehungen, in denen bei höheren Belastungen weniger Allergien (Svendsen et al., 2012) weniger allergische Rhinitis bei Mädchen (Gao et al., 2014) oder atopisches Ekzem (Suarez-Varela et al., 2013) beobachtet wurden. Nur Hasunuma et al. (2014), fanden bei einer Abnahme der Belastung auch weniger atopische Dermatitis in Japan.

### 3.2.3 Herz-/Kreislaufkrankungen

Nebst kurzfristigen Wirkungen der  $\text{NO}_2$ -Belastung auf das Herz-/Kreislaufsystem werden auch langfristige Folgen chronisch erhöhter  $\text{NO}_2$ -Konzentrationen auf die Herz-/Kreislaufgesundheit jenseits der Sterblichkeit diskutiert. Hierzu fanden sich zwei interessante Studien. Tétreault et al. (2013) untersuchten in einer systematischen Übersicht, inwiefern Wirkungen der langfristigen verkehrsbedingten Luftbelastung auf die Herz-/Kreislaufgesundheit unabhängig von Lärm sind. Sie kamen zum Schluss, dass solche Zusammenhänge unabhängig vom Verkehrslärm zu finden sind. Jedoch hatten nur zwei dieser Studien die verkehrsbedingte Luftbelastung anhand von  $\text{NO}$  oder  $\text{NO}_x$  und deren Wirkungen auf den Blutdruck untersucht (Sørensen et al., 2012 und Clark et al., 2012), andere Studien untersuchten Black Smoke oder Feinstaub.

Die experimentelle Studie an Mäusen von Mauderly et al. (2014) zeigt mögliche Mechanismen auf. Die Autoren folgerten aus den Ergebnissen, dass eine Mischung aus anorganischen Gasen mit CO, NO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> und Ammoniak eine proarteriosklerotische Wirkung auf die Gefässe haben könnte.

Insgesamt ist die Datenlage zu NO<sub>2</sub> und den Herz-/Kreislaufkrankungen noch dürftig. Ein Zusammenhang scheint aber in Anbetracht der kurzfristigen Wirkungen auf das Herz-/Kreislaufsystem und die beobachteten Zusammenhänge mit der Sterblichkeit an Herz-/Kreislaufkrankungen nicht so weit hergeholt zu sein.

### 3.2.4 Diabetes

Ein Zusammenhang der Luftverschmutzung mit Diabetes Typ 2 ist in den letzten Jahren in den Fokus der Forschung gerückt (vgl. Rajagopalan & Brook, 2012). In LUDOK findet man zur langfristigen Belastung insgesamt 10 Studien, welche mehrheitlich auf Zusammenhänge mit der verkehrsbedingten Luftverschmutzung hinweisen.

Thiering et al. (2013) fanden bereits bei höher belasteten Kindern in Deutschland einen linearen Zusammenhang mit dem Mass für die Insulinresistenz. Schwangere hatten in Australien ein höheres Risiko für Schwangerschaftsdiabetes bei höherer NO<sub>2</sub>-Belastung (Pereira et al., 2013). Langzeitstudien aus den USA, Deutschland, Dänemark und der Schweiz fanden erhöhte Risiken oder Inzidenzratenverhältnisse bei höherer NO<sub>x</sub>-, NO<sub>2</sub>- oder Verkehrsbelastung (Andersen et al., 2012; Coogan et al., 2012, Eze et al., 2014, Krämer et al., 2010). In der amerikanischen Studie blieben die Effektschätzer für NO<sub>x</sub> im Mehrschadstoffmodell bestehen, während jene für PM<sub>2.5</sub> abnahmen (IRR 1.25; 1.07-1.46). In der Schweizer SAPALDIA Studie schwächte PM<sub>10</sub> hingegen den NO<sub>2</sub>-Effektschätzer stark ab (Eze et al., 2014). Raaschou-Nielsen et al. (2013) fanden eine erhöhte Sterblichkeit für Diabetes, welche bei tiefer Belastung rasch zunahm und sich dann abflachte. Die Querschnittsanalysen von Brook et al. (2008) (USA) und Dijkema et al. (2011) (NL) fanden zwar erhöhte Risiken, die aber entweder nicht signifikant oder nicht konsistent über die Geschlechter waren. Janghorbani et al. (2014) schliesslich folgern in ihrer Metaanalyse, dass ein schwacher aber realer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Diabetes und der Sterblichkeit an Diabetes bei hoher Luftverschmutzung vorliegen könnte.

Die meisten Autoren interpretieren ihre Ergebnisse als Zusammenhang mit der verkehrsbedingten Luftbelastung und ordnen die gefundenen Zusammenhänge weniger direkt dem NO<sub>2</sub> zu.

### 3.2.5 Arthritis

Bisher reicht die Datenlage nicht aus, um NO<sub>2</sub>-Belastungen als Risikofaktor für Arthritis zu bestimmen. Zwei Studien des gleichen Forscherteams fanden in einem schwedischen Kollektiv von sogenannten ACRA-Negativen vermehrt Arthritis in Abhängigkeit der NO<sub>2</sub>-Belastung (Hart et al., 2013), im amerikanischen Kollektiv der Nurses Health Study hingegen signifikant weniger (Hart et al., 2013).

### 3.2.6 Geburtshilfliche Zielgrössen: Geburtsgewicht, zu tiefes Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit

Negative Folgen der Luftbelastung auf geburtshilfliche Zielgrössen wie Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit, Grösse oder Mangelgeburt wurden in den letzten Jahren intensiv untersucht. Seit der letzten Übersichtsarbeit von Stieb et al. (2012), welche 61 Studien bis Januar 2011 analysierte, sind über ein Duzend Studien hinzugekommen, welche die Folgen erhöhter NO<sub>2</sub>-Belastung untersucht haben.

## Geburtsgewicht

Stieb et al. (2012) fanden in ihrer Metaanalyse ein tieferes Geburtsgewicht (um 28 g (95%-Konfidenzintervall 11.5-44.8) g pro 20 ppb NO<sub>2</sub> (38.2 µg/m<sup>3</sup>)) bei höheren NO<sub>2</sub>- und Feinstaubbelastungen mit PM10 und PM2.5. Auch die aktuelle Analyse von 6 europäischen Geburtskohorten mit der im Rahmen des ESCAPE-Projekts entwickelten Belastungsabschätzung fand für PM10 und NO<sub>2</sub> – jedoch nicht für Verkehrsgrößen wie Anzahl Fahrzeuge auf der nächsten Strasse oder gefahrene Kilometer im Wohnumfeld – erhöhte Risiken für ein tieferes Geburtsgewichts bei steigender Belastung (Pedersen et al., 2013). Weitere Studien aus Spanien, den Niederlanden, den USA und Kanada fanden ebenfalls solche Zusammenhänge (Darrow et al., 2011; Estarlich et al., 2011; Iniguez et al., 2012; Savitz et al., 2014; van den Hooven et al., 2012). Die amerikanische Studie von Darrow et al. (2011) fand einzig für NO<sub>2</sub> über die gesamte Schwangerschaftsdauer einen Trend für grösseres Risiko bei steigender Belastung und in der Studie von Savitz et al. (2014) blieb nur der Zusammenhang mit NO<sub>2</sub> im Mehrschadstoffmodell zusammen mit PM2.5 bestehen. Wiederum andere Studien fanden keinen Zusammenhang (Gehring et al., 2011; Kashima et al., 2011; Malmqvist et al., 2011, Pereira et al., 2011) oder gar einen paradoxen Zusammenhang mit PM10 und NO<sub>2</sub> (Hannam et al., 2014).

Viele Studien untersuchten neben dem Geburtsgewicht auch Zusammenhänge mit Mangelgeburten oder einem zu tiefen Geburtsgewicht bezogen auf das Alter des Neugeborenen.

Stieb et al. (2012) fanden in insgesamt 10 Studien einen knapp signifikanten Zusammenhang eines zu tiefen Geburtsgewichts mit der NO<sub>2</sub>-Belastung. Auch neuere Studien kamen zu ähnlichen Resultaten (Ebisu & Bell, 2012; Gehring et al., 2014; Ghosh et al., 2012; Hannam et al., 2014; Malmqvist et al., 2011; Pedersen et al., 2013; Pereira et al., 2012; Sathyanarayana et al., 2013; Trasande et al., 2013; Wilhelm et al., 2012). In Mehrschadstoffmodellen blieben die Zusammenhänge mal bestehen (bei Sathyanarayana et al. zusammen mit PM2.5), mal verschwanden sie (bei Gehring et al., 2014 zusammen mit Lärm blieb nur der Effekt von PM2.5 bestehen). Oft bestand auch ein Zusammenhang mit anderen Verkehrsindikatoren wie der Nähe zu Strassen (Dadvand et al., 2014, Malmqvist et al., 2011, Pedersen et al., 2013, Sathyanarayana et al., 2013) oder anderen verkehrsbedingten Schadstoffen (Ebisu & Bell, 2012; Gosh et al., 2012; Wilhelm et al., 2012). Deutlich weniger Studien fanden keine Zusammenhänge. Gehring et al. (2011) fanden für Russ erhöhte Risiken für geringeres Geburtsgewicht und Kashima et al. (2011) fanden in Japan weder für NO<sub>2</sub> noch Verkehr einen Zusammenhang.

Die Hinweise auf negative Folgen der NO<sub>2</sub>-Belastung auf das Geburtsgewicht verdichten sich und insgesamt gibt es mehr neuere Studien, die feststellen, dass ein zu tiefes Geburtsgewicht mit der NO<sub>2</sub>-Belastung oder der Verkehrsbelastung zusammenhängt. Pedersen et al. (2013) folgern daher aus den Ergebnissen ihrer Analysen, dass ein bedeutender Anteil an Untergewicht mit verbesserter Luftqualität allgemein vermieden werden kann.

## Frühgeburlichkeit

Das Risiko für eine Frühgeburt war in der Metaanalyse von Stieb et al (2012) mit steigender NO<sub>2</sub>-Belastung nicht signifikant erhöht. Auch die neueren Studien zeigen ein gemischtes Bild. Ein Teil der Studien findet Zusammenhänge (Dadvand et al., 2014; Iniguez et al., 2012; Trasande et al., 2013), andere Studien finden keine Zusammenhänge (Hannam et al., 2014; Pereira et al. 2014, van den Hooven et al., 2012) oder gar einen paradoxen Zusammenhang. Bisher weisen die Ergebnisse darauf hin, dass NO<sub>2</sub> also eher keine direkte Rolle beim Risiko für eine Frühgeburt spielt.

### 3.2.7 Schlussfolgerungen

Insgesamt hat die Forschung in den letzten Jahren viele Studien hervorgebracht, welche überzeugend kurz- und langfristige Gesundheitsschäden in Zusammenhang mit der Belastung mit NO<sub>2</sub> oder NO aufzeigen:

- Langfristig ist die Sterblichkeit in Gebieten mit hoher NO<sub>2</sub>-Belastung höher. Dieses mit NO<sub>2</sub> verbundene Risiko ist in manchen Studien unabhängig von der Feinstaub- oder Verkehrsbelastung, in anderen kann es nicht separat nachgewiesen werden.
- Die Belastung mit Verkehrsemissionen, gemessen mit NO<sub>2</sub>, ist wahrscheinlich mit einem höheren Risiko für Lungenkrebs verbunden. Welchen Bestandteilen des Aerosols dieser Folge zuzuschreiben ist, bleibt offen.
- NO<sub>2</sub> oder Schadstoffe aus dem Verkehr beeinträchtigen das Lungenwachstum bei Kindern. Diese Beziehung wurde mindestens teilweise unabhängig von der Feinstaubmasse beobachtet. In Gegenden mit hoher NO<sub>2</sub>-Belastung ist auch bei Erwachsenen die Lungenfunktion schlechter.
- Kinder entwickeln häufiger Asthma, wenn sie in Verkehrsnähe wohnen.
- Bei weiteren Krankheiten ist die Datenlage noch offen, am deutlichsten sind die Hinweise auf ein niedrigeres Geburtsgewicht bei hoher NO<sub>2</sub>- oder Verkehrsbelastung.

Diese Wirkungen werden auch unterhalb der heute in der Schweiz gültigen Grenzwerte gefunden. Wie weiter oben dargestellt, können viele der beobachteten Folgen nicht einfach NO<sub>2</sub> allein zugeschrieben werden. Andere Verkehrsschadstoffe zeigen dieselbe oder eine ähnliche räumliche Verteilung wie NO<sub>2</sub>, werden aber nicht immer oder nicht in den gleichen Studien gemessen. Andererseits haben experimentelle und halbexperimentelle Studien deutliche Hinweise auf direkte Effekte von NO<sub>2</sub> ergeben.

Es ist daher aus gesundheitlicher Sicht absolut sinnvoll, Massnahmen zu verstärken, um die Grenzwerte, welche in der Luftreinhalteverordnung festgesetzt sind einzuhalten und damit auch in den übermässig mit NO<sub>2</sub> belasteten Wohngebieten eine gute Luftqualität zu erreichen.

## 4 Literaturverzeichnis

- Abbey, D. E., N. Nishino, W. F. McDonnell, R. J. Burchette, S. F. Knutsen, W. Lawrence Beeson and J. X. Yang. "Long-Term Inhalable Particles and Other Air Pollutants Related to Mortality in Nonsmokers." *Am J Respir Crit Care Med* 159, no. 2 (1999): 373-82.
- Abbey DE, Lebowitz MD, Mills PK, Petersen FF, Beeson WL and Burchette RJ. "Long-Term Ambient Concentrations of Particulates and Oxidants and Development of Chronic Disease in a Cohort of Nonsmoking California Residents." *Inhalation Toxicology* 7, no. 1 (1995): 19-34.
- Abidin, E. Z., S. Semple, I. Rasdi, S. N. Ismail and Jon G. Ayres. "The Relationship between Air Pollution and Asthma in Malaysian Schoolchildren." *Air Quality, Atmosphere & Health* 7, no. 4 (2014): 421-432.
- Ackermann-Lieblich, U., P. Leuenberger, J. Schwartz, C. Schindler, C. Monn, G. Bolognini, J. P. Bongard, O. Brandli, G. Domenighetti, S. Elsasser, L. Grize, W. Karrer, R. Keller, H. Keller-Wossidlo, N. Künzli, B. W. Martin, T. C. Medici, A. P. Perruchoud, M. H. Schoni, J. M. Tschopp, B. Villiger, B. Wüthrich, J. P. Zellweger and E. Zemp. "Lung Function and Long Term Exposure to Air Pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (Sapaldia) Team." *Am J Respir Crit Care Med* 155, no. 1 (1997): 122-9.
- Adam, M., T. Schikowski, A. E. Carsin, Y. Cai, B. Jacquemin, M. Sanchez, A. Vierkotter, A. Marcon, D. Keidel, D. Sugiri, Z. Al Kanani, R. Nadif, V. Siroux, R. Hardy, D. Kuh, T. Rochat, P. O. Bridevaux, M. Eeftens, M. Y. Tsai, S. Villani, H. C. Phuleria, M. Birk, J. Cyrus, M. Cirach, A. de Nazelle, M. J. Nieuwenhuijsen, B. Forsberg, K. de Hoogh, C. Declerq, R. Bono, P. Piccioni, U. Quass, J. Heinrich, D. Jarvis, I. Pin, R. Beelen, G. Hoek, B. Brunekreef, C. Schindler, J. Sunyer, U. Kramer, F. Kauffmann, A. L. Hansell, N. Künzli and N. Probst-Hensch. "Adult Lung Function and Long-Term Air Pollution Exposure. Escape: A Multicentre Cohort Study and Meta-Analysis." *Eur Respir J*, (2014).
- Aguilera, I., M. Pedersen, R. Garcia-Esteban, F. Ballester, M. Basterrechea, A. Esplugues, A. Fernandez-Somoano, A. Lertxundi, A. Tardon and J. Sunyer. "Early-Life Exposure to Outdoor Air Pollution and Respiratory Health, Ear Infections, and Eczema in Infants from the Inma Study." *Environ Health Perspect* 121, no. 3 (2013): 387-92.
- Alessandrini, E. R., A. Faustini, M. Chiusolo, M. Stafoggia, M. Gandini, M. Demaria, A. Antonelli, P. Arena, A. Biggeri, C. Canova, G. Casale, A. Cernigliaro, E. Garrone, B. Gherardi, E. A. Gianicolo, S. Giannini, C. Iuzzolino, P. Lauriola, M. Mariottini, P. Pasetto, G. Randi, A. Ranzi, M. Santoro, V. Selle, M. Serinelli, E. Stivanello, R. Tominz, M. A. Vigotti, S. Zauli-Sajani, F. Forastiere, E. Cadum and EpiAir Gruppo collaborativo. "[Air Pollution and Mortality in Twenty-Five Italian Cities: Results of the EpiAir2 Project]." *Epidemiol Prev* 37, no. 4-5 (2013): 220-9.
- Andersen, Z. J., O. Raaschou-Nielsen, M. Ketzel, S. S. Jensen, M. Hvidberg, S. Loft, A. Tjønneland, K. Overvad and M. Sørensen. "Diabetes Incidence and Long-Term Exposure to Air Pollution: A Cohort Study." *Diabetes Care* 35, no. 1 (2012): 92-8.

- Anderson, H. Ross, Graziella Favarato and Richard W. Atkinson. "Long-Term Exposure to Air Pollution and the Incidence of Asthma: Meta-Analysis of Cohort Studies." *Air Quality Atmosphere and Health* 6, no. 1 (2013): 47-56.
- Anderson, H. Ross, Graziella Favarato and Richard W. Atkinson. "Long-Term Exposure to Outdoor Air Pollution and the Prevalence of Asthma: Meta-Analysis of Multi-Community Prevalence Studies." *Air Quality Atmosphere and Health* 6, no. 1 (2013): 57-68.
- Anderson, HR, RW Atkinson, SA Bremner, J Carrington and J Peacock. *Quantitative Systematic Review of Short Term Associations between Ambient Air Pollution (Particulate Matter, Ozone, Nitrogen Dioxide, Sulphur Dioxide and Carbon Monoxide), and Mortality and Morbidity*. London: Department of Health, 2007.
- BAFU. *Grundlagenpapier Zur Stickstoffproblematik Luft, Boden, Wasser, Biodiversität Und Klima*. Bern: Bundesamt für Umwelt, BAFU, 2014.
- BAFU. *Switzerland's Informative Inventory Report 2014 (IIR). Submission under the UNECE Convention on Long-Range Transboundary Air Pollution*. Bern: Bundesamt für Umwelt, 2014.
- Beelen, R., G. Hoek, P. A. van den Brandt, R. A. Goldbohm, P. Fischer, L. J. Schouten, B. Armstrong and B. Brunekreef. "Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Lung Cancer Risk." *Epidemiology* 19, no. 5 (2008): 702-10.
- Beelen, R., O. Raaschou-Nielsen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, P. Fischer, M. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, A. Oudin, B. Forsberg, L. Modig, A. S. Havulinna, T. Lanki, A. Turunen, B. Oftedal, W. Nystad, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, K. Overvad, T. Ellermann, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, R. Hampel, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, E. Schaffner, N. Probst-Hensch, N. Künzli, C. Schindler, T. Schikowski, M. Adam, H. Phuleria, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, S. Grioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, B. Brunekreef and G. Hoek. "Effects of Long-Term Exposure to Air Pollution on Natural-Cause Mortality: An Analysis of 22 European Cohorts within the Multicentre Escape Project." *Lancet* 383, no. 9919 (2014): 785-95.
- Beelen, R., M. Stafoggia, O. Raaschou-Nielsen, Z. J. Andersen, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, B. Brunekreef, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, D. Houthuijs, M. Nieuwenhuijsen, A. Oudin, B. Forsberg, D. Olsson, V. Salomaa, T. Lanki, T. Yli-Tuomi, B. Oftedal, G. Aamodt, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, A. Pyko, K. T. Eriksen, A. Tjønneland, T. Becker, M. Eeftens, M. Bots, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, J. Cyrys, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, E. Schaffner, N. Probst-Hensch, J. Dratva, R. Ducret-Stich, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, M. Stempfelet, S. Grioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, A. Marcon, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, P. Vineis and G. Hoek. "Long-Term Exposure to Air



- Pollution and Cardiovascular Mortality: An Analysis of 22 European Cohorts." *Epidemiology* 25, no. 3 (2014): 368-78.
- Beeson, W. L., D. E. Abbey and S. F. Knutsen. "Long-Term Concentrations of Ambient Air Pollutants and Incident Lung Cancer in California Adults: Results from the Ahsmog Study. Adventist Health Study on Smog." *Environ Health Perspect* 106, no. 12 (1998): 813-22.
- Boogaard, H., P. H. Fischer, N. A. Janssen, G. P. Kos, E. P. Weijers, F. R. Cassee, S. C. van der Zee, J. J. de Hartog, K. Meliefste, M. Wang, B. Brunekreef and G. Hoek. "Respiratory Effects of a Reduction in Outdoor Air Pollution Concentrations." *Epidemiology* 24, no. 5 (2013): 753-61.
- Brook, R. D., M. Jerrett, J. R. Brook, R. L. Bard and M. M. Finkelstein. "The Relationship between Diabetes Mellitus and Traffic-Related Air Pollution." *J Occup Environ Med* 50, no. 1 (2008): 32-8.
- Brook, R. D., S. Rajagopalan, C. A. Pope, 3rd, J. R. Brook, A. Bhatnagar, A. V. Diez-Roux, F. Holguin, Y. Hong, R. V. Luepker, M. A. Mittleman, A. Peters, D. Siscovick, S. C. Smith, Jr., L. Whitsel, J. D. Kaufman, Epidemiology American Heart Association Council on, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease Prevention, Physical Activity Council on Nutrition and Metabolism. "Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease: An Update to the Scientific Statement from the American Heart Association." *Circulation* 121, no. 21 (2010): 2331-78.
- Campen, M., S. Robertson, A. Lund, J. Lucero and J. McDonald. "Engine Exhaust Particulate and Gas Phase Contributions to Vascular Toxicity." *Inhal Toxicol* 26, no. 6 (2014): 353-60.
- Carey, I. M., R. W. Atkinson, A. J. Kent, T. van Staa, D. G. Cook and H. R. Anderson. "Mortality Associations with Long-Term Exposure to Outdoor Air Pollution in a National English Cohort." *Am J Respir Crit Care Med* 187, no. 11 (2013): 1226-33.
- Carey, Iain M., Richard W. Atkinson, Andrew J. Kent, Tjeerd van Staa, Derek G. Cook and H. Ross Anderson. "Mortality Associations with Long-Term Exposure to Outdoor Air Pollution in a National English Cohort." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 187, no. 11 (2013): 1226-1233.
- Carlsen, H. K., B. Forsberg, K. Meister, T. Gislason and A. Oudin. "Ozone Is Associated with Cardiopulmonary and Stroke Emergency Hospital Visits in Reykjavik, Iceland 2003-2009." *Environ Health* 12, (2013): 28.
- Carlsten, C., A. Dybuncio, A. Becker, M. Chan-Yeung and M. Brauer. "Traffic-Related Air Pollution and Incident Asthma in a High-Risk Birth Cohort." *Occup Environ Med* 68, no. 4 (2011): 291-5.
- Cesaroni, Giulia, Chiara Badaloni, Claudio Gariazzo, Massimo Stafoggia, Roberto Sozzi, Marina Davoli and Francesco Forastiere. "Long-Term Exposure to Urban Air Pollution and Mortality in a Cohort of More Than a Million Adults in Rome." *Environmental Health Perspectives* 121, no. 3 (2013): 324-331.
- Chen, F., P. Cole and W. F. Bina. "Time Trend and Geographic Patterns of Lung Adenocarcinoma in the United States, 1973-2002." *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 16, no. 12 (2007): 2724-2729.

- Choi, K. S., S. Inoue and R. Shinozaki. "Air Pollution, Temperature, and Regional Differences in Lung Cancer Mortality in Japan." *Archives of Environmental Health* 52, no. 3 (1997): 160-168.
- Cirera, L., L. Garcia-Marcos, J. Gimenez, S. Moreno-Grau, A. Tobias, V. Perez-Fernandez, B. Elvira-Rendeles, J. J. Guillen and C. Navarro. "Daily Effects of Air Pollutants and Pollen Types on Asthma and Copd Hospital Emergency Visits in the Industrial and Mediterranean Spanish City of Cartagena." *Allergol Immunopathol (Madr)* 40, no. 4 (2012): 231-7.
- Clark, C., R. Crombie, J. Head, I. van Kamp, E. van Kempen and S. A. Stansfeld. "Does Traffic-Related Air Pollution Explain Associations of Aircraft and Road Traffic Noise Exposure on Children's Health and Cognition? A Secondary Analysis of the United Kingdom Sample from the Ranch Project." *Am J Epidemiol* 176, no. 4 (2012): 327-37.
- Coogan, P. F., L. F. White, M. Jerrett, R. D. Brook, J. G. Su, E. Seto, R. Burnett, J. R. Palmer and L. Rosenberg. "Air Pollution and Incidence of Hypertension and Diabetes Mellitus in Black Women Living in Los Angeles." *Circulation* 125, no. 6 (2012): 767-72.
- Dadvand, Payam, Xavier Basagana, Francesc Figueras, David Martinez, Rob Beelen, Marta Cirach, Audrey de Nazelle, Gerard Hoek, Bart Ostro and Mark J. Nieuwenhuijsen. "Air Pollution and Preterm Premature Rupture of Membranes: A Spatiotemporal Analysis." *American Journal of Epidemiology* 179, no. 2 (2014): 200-207.
- Darrow, L. A., M. Klein, M. J. Strickland, J. A. Mulholland and P. E. Tolbert. "Ambient Air Pollution and Birth Weight in Full-Term Infants in Atlanta, 1994-2004." *Environ Health Perspect* 119, no. 5 (2011): 731-7.
- Dell, S. D., M. Jerrett, B. Beckerman, J. R. Brook, R. G. Foty, N. L. Gilbert, L. Marshall, J. D. Miller, T. To, S. D. Walter and D. M. Stieb. "Presence of Other Allergic Disease Modifies the Effect of Early Childhood Traffic-Related Air Pollution Exposure on Asthma Prevalence." *Environ Int* 65, (2014): 83-92.
- Dijkema, M. B., S. F. Mallant, U. Gehring, K. van den Hurk, M. Alsema, R. T. van Strien, P. H. Fischer, G. Nijpels, C. D. Stehouwer, G. Hoek, J. M. Dekker and B. Brunekreef. "Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Type 2 Diabetes Prevalence in a Cross-Sectional Screening-Study in the Netherlands." *Environ Health* 10, (2011): 76.
- Dimakopoulou, K., E. Samoli, R. Beelen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, B. Hoffmann, P. Fischer, M. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, W. Xun, G. Hoek, O. Raaschou-Nielsen, A. Oudin, B. Forsberg, L. Modig, P. Jousilahti, T. Lanki, A. Turunen, B. Oftedal, P. Nafstad, P. E. Schwarze, J. Penell, L. Fratiglioni, N. Andersson, N. Pedersen, M. Korek, U. De Faire, K. T. Eriksen, A. Tjonneland, T. Becker, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, M. Y. Tsai, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, A. Marcon, U. Kramer, T. A. Kuhlbusch, M. Vossoughi, T. Key, K. de Hoogh, R. Hampel, A. Peters, J. Heinrich, G. Weinmayr, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, B. Jacquemin, M. Stempfelet, A. Vilier, F. Ricceri, C. Sacerdote, X. Pedeli, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, B. Brunekreef and K. Katsouyanni. "Air Pollution and Nonmalignant Respiratory Mortality in 16 Cohorts within the Escape Project." *Am J Respir Crit Care Med* 189, no. 6 (2014): 684-96.

- Dong, G. H., T. Chen, M. M. Liu, D. Wang, Y. N. Ma, W. H. Ren, Y. L. Lee, Y. D. Zhao and Q. C. He. "Gender Differences and Effect of Air Pollution on Asthma in Children with and without Allergic Predisposition: Northeast Chinese Children Health Study." *PLoS One* 6, no. 7 (2011): e22470.
- Ebisu, Keita and Michelle L. Bell. "Airborne Pm2.5 Chemical Components and Low Birth Weight in the Northeastern and Mid-Atlantic Regions of the United States." *Environmental Health Perspectives* 120, no. 12 (2012): 1746-1752.
- Eenhuizen, E., U. Gehring, A. H. Wijga, H. A. Smit, P. H. Fischer, M. Brauer, G. H. Koppelman, M. Kerkhof, J. C. de Jongste, B. Brunekreef and G. Hoek. "Traffic-Related Air Pollution Is Related to Interrupter Resistance in 4-Year-Old Children." *Eur Respir J* 41, no. 6 (2013): 1257-63.
- EKL. *Stickstoffhaltige Luftschadstoffe in der Schweiz. Status-Bericht der Eidg. Kommission für Lufthygiene*. Bern, 2005.
- EKL. *Ammoniak-Immissionen und Stickstoffeinträge. Abklärung der EKL zur Beurteilung der Übermässigkeit*. Bern, 2014.
- Estarlich, M., F. Ballester, I. Aguilera, A. Fernandez-Somoano, A. Lertxundi, S. Llop, C. Freire, A. Tardon, M. Basterrechea, J. Sunyer and C. Iniguez. "Residential Exposure to Outdoor Air Pollution During Pregnancy and Anthropometric Measures at Birth in a Multicenter Cohort in Spain." *Environ Health Perspect* 119, no. 9 (2011): 1333-8.
- Eze, I. C., E. Schaffner, E. Fischer, T. Schikowski, M. Adam, M. Imboden, M. Tsai, D. Carballo, A. von Eckardstein, N. Künzli, C. Schindler and N. Probst-Hensch. "Long-Term Air Pollution Exposure and Diabetes in a Population-Based Swiss Cohort." *Environ Int* 70, (2014): 95-105.
- Ezratty, V., G. Guillossou, C. Neukirch, M. Dehoux, S. Koscielny, M. Bonay, P. A. Cabanes, J. M. Samet, P. Mure, L. Ropert, S. Tokarek, J. Lambrozo and M. Aubier. "Repeated Nitrogen Dioxide Exposures and Eosinophilic Airway Inflammation in Asthmatics: A Randomized Crossover Study." *Environ Health Perspect* 122, no. 8 (2014): 850-5.
- Faustini, A., R. Rapp and F. Forastiere. "Nitrogen Dioxide and Mortality: Review and Meta-Analysis of Long-Term Studies." *Eur Respir J*, (2014).
- Faustini, A., M. Stafoggia, P. Colais, G. Berti, L. Bisanti, E. Cadum, A. Cernigliaro, S. Mallone, C. Scarnato, F. Forastiere and Group EpiAir Collaborative. "Air Pollution and Multiple Acute Respiratory Outcomes." *Eur Respir J* 42, no. 2 (2013): 304-13.
- Favarato, Graziella, Anderson HR, R. Atkinson, Gary Fuller, I. C. Mills and Heather Walton. "Traffic-Related Pollution and Asthma Prevalence in Children. Quantification of Associations with Nitrogen Dioxide." *Air Quality, Atmosphere & Health* 7, no. 4 (2014): 459-466.
- Filleul, L., V. Rondeau, S. Vandentorren, N. Le Moual, A. Cantagrel, I. Annesi-Maesano, D. Charpin, C. Declercq, F. Neukirch, C. Paris, D. Vervloet, P. Brochard, J. F. Tessier, F. Kauffmann and I. Baldi. "Twenty Five Year Mortality and Air Pollution: Results from the French Paarc Survey." *Occup Environ Med* 62, no. 7 (2005): 453-60.

- Forbes, L. J., V. Kapetanakis, A. R. Rudnicka, D. G. Cook, T. Bush, J. R. Stedman, P. H. Whincup, D. P. Strachan and H. R. Anderson. "Chronic Exposure to Outdoor Air Pollution and Lung Function in Adults." *Thorax* 64, no. 8 (2009): 657-63.
- Fuertes, E., M. Brauer, E. MacIntyre, M. Bauer, T. Bellander, A. von Berg, D. Berdel, B. Brunekreef, M. Chan-Yeung, U. Gehring, O. Herbarth, B. Hoffmann, M. Kerkhof, C. Klumper, S. Koletzko, A. Kozyrskyj, I. Kull, J. Heinrich, E. Melen, G. Pershagen, D. Postma, C. M. Tiesler, C. Carlsten and T. A. G. Study Group. "Childhood Allergic Rhinitis, Traffic-Related Air Pollution, and Variability in the Gstp1, Tnf, Tlr2, and Tlr4 Genes: Results from the Tag Study." *J Allergy Clin Immunol* 132, no. 2 (2013): 342-52 e2.
- Gan, W. Q., J. M. FitzGerald, C. Carlsten, M. Sadatsafavi and M. Brauer. "Associations of Ambient Air Pollution with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalization and Mortality." *Am J Respir Crit Care Med* 187, no. 7 (2013): 721-7.
- Gao, Y., E. Y. Chan, L. Li, P. W. Lau and T. W. Wong. "Chronic Effects of Ambient Air Pollution on Respiratory Morbidities among Chinese Children: A Cross-Sectional Study in Hong Kong." *BMC Public Health* 14, (2014): 105.
- Gauderman, W. J., E. Avol, F. Gilliland, H. Vora, D. Thomas, K. Berhane, R. McConnell, N. Kuenzli, F. Lurmann, E. Rappaport, H. Margolis, D. Bates and J. Peters. "The Effect of Air Pollution on Lung Development from 10 to 18 Years of Age." *N Engl J Med* 351, no. 11 (2004): 1057-67.
- Gehring, U., O. Gruzieva, R. M. Agius, R. Beelen, A. Custovic, J. Cyrus, M. Eeftens, C. Flexeder, E. Fuertes, J. Heinrich, B. Hoffmann, J. C. de Jongste, M. Kerkhof, C. Klumper, M. Korek, A. Molter, E. S. Schultz, A. Simpson, D. Sugiri, M. Svartengren, A. von Berg, A. H. Wijga, G. Pershagen and B. Brunekreef. "Air Pollution Exposure and Lung Function in Children: The Escape Project." *Environ Health Perspect* 121, no. 11-12 (2013): 1357-64.
- Gehring, U., L. Tamburic, H. Sbihi, H. W. Davies and M. Brauer. "Impact of Noise and Air Pollution on Pregnancy Outcomes." *Epidemiology* 25, no. 3 (2014): 351-8.
- Gehring, U., A. H. Wijga, P. Fischer, J. C. de Jongste, M. Kerkhof, G. H. Koppelman, H. A. Smit and B. Brunekreef. "Traffic-Related Air Pollution, Preterm Birth and Term Birth Weight in the Piama Birth Cohort Study." *Environ Res* 111, no. 1 (2011): 125-35.
- Ghosh, J. K., M. Wilhelm, J. Su, D. Goldberg, M. Cockburn, M. Jerrett and B. Ritz. "Assessing the Influence of Traffic-Related Air Pollution on Risk of Term Low Birth Weight on the Basis of Land-Use-Based Regression Models and Measures of Air Toxics." *Am J Epidemiol* 175, no. 12 (2012): 1262-74.
- Götschi, T., J. Heinrich, J. Sunyer and N. Künzli. "Long-Term Effects of Ambient Air Pollution on Lung Function: A Review." *Epidemiology* 19, no. 5 (2008): 690-701.
- Gruzieva, O., T. Bellander, K. Eneroth, I. Kull, E. Melen, E. Nordling, M. van Hage, M. Wickman, V. Moskalenko, O. Hulchiy and G. Pershagen. "Traffic-Related Air Pollution and Development of Allergic Sensitization in Children During the First 8 Years of Life." *J Allergy Clin Immunol* 129, no. 1 (2012): 240-6.

- Gruzieva, O., A. Bergstrom, O. Hulchiy, I. Kull, T. Lind, E. Melen, V. Moskalenko, G. Pershagen and T. Bellander. "Exposure to Air Pollution from Traffic and Childhood Asthma until 12 Years of Age." *Epidemiology* 24, no. 1 (2013): 54-61.
- Gruzieva, O., U. Gehring, R. Aalberse, R. Agius, R. Beelen, H. Behrendt, T. Bellander, M. Birk, J. C. de Jongste, E. Fuertes, J. Heinrich, G. Hoek, C. Klumper, G. Koppelman, M. Korek, U. Kramer, S. Lindley, A. Molter, A. Simpson, M. Standl, M. van Hage, A. von Berg, A. Wijga, B. Brunekreef and G. Pershagen. "Meta-Analysis of Air Pollution Exposure Association with Allergic Sensitization in European Birth Cohorts." *J Allergy Clin Immunol* 133, no. 3 (2014): 767-76 e7.
- Hannam, K., R. McNamee, P. Baker, C. Sibley and R. Agius. "Air Pollution Exposure and Adverse Pregnancy Outcomes in a Large Uk Birth Cohort: Use of a Novel Spatio-Temporal Modelling Technique." *Scand J Work Environ Health*, (2014).
- Hart, J. E., E. Garshick, D. W. Dockery, T. J. Smith, L. Ryan and F. Laden. "Long-Term Ambient Multipollutant Exposures and Mortality." *Am J Respir Crit Care Med* 183, no. 1 (2011): 73-8.
- Hart, J. E., H. Kallberg, F. Laden, T. Bellander, K. H. Costenbader, M. Holmqvist, L. Klareskog, L. Alfredsson and E. W. Karlson. "Ambient Air Pollution Exposures and Risk of Rheumatoid Arthritis: Results from the Swedish Eira Case-Control Study." *Ann Rheum Dis* 72, no. 6 (2013): 888-94.
- Hart, J. E., H. Kallberg, F. Laden, K. H. Costenbader, J. D. Yanosky, L. Klareskog, L. Alfredsson and E. W. Karlson. "Ambient Air Pollution Exposures and Risk of Rheumatoid Arthritis." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65, no. 7 (2013): 1190-6.
- Hart, J. E., E. B. Rimm, K. M. Rexrode and F. Laden. "Changes in Traffic Exposure and the Risk of Incident Myocardial Infarction and All-Cause Mortality." *Epidemiology* 24, no. 5 (2013): 734-42.
- Hasunuma, H., Y. Ishimaru, Y. Yoda and M. Shima. "Decline of Ambient Air Pollution Levels Due to Measures to Control Automobile Emissions and Effects on the Prevalence of Respiratory and Allergic Disorders among Children in Japan." *Environ Res* 131, (2014): 111-8.
- HEI. *Traffic-Related Air Pollution: A Critical Review of the Literature on Emissions, Exposure, and Health Effects*. Boston, MA: Health Effects Institute, 2010, WA 754 R432.
- Heinrich, Joachim, Elisabeth Thiering, Peter Rzehak, Ursula Kraemer, Matthias Hochadel, Knut M. Rauchfuss, Ulrike Gehring and H. Erich Wichmann. "Long-Term Exposure to No<sub>2</sub> and Pm<sub>10</sub> and All-Cause and Cause-Specific Mortality in a Prospective Cohort of Women." *Occupational and Environmental Medicine* 70, no. 3 (2013): 179-186.
- Hoek, G., R. M. Krishnan, R. Beelen, A. Peters, B. Ostro, B. Brunekreef and J. D. Kaufman. "Long-Term Air Pollution Exposure and Cardio- Respiratory Mortality: A Review." *Environ Health* 12, no. 1 (2013): 43.
- Hu, H., S. Ha, J. Roth, G. Kearney, E. O. Talbott and X. Xu. "Ambient Air Pollution and Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Atmos Environ (1994)* 97, (2014): 336-345.

- Hwang, B. F., L. H. Young, C. H. Tsai, K. Y. Tung, P. C. Wang, M. W. Su and Y. L. Lee. "Fine Particle, Ozone Exposure, and Asthma/Wheezing: Effect Modification by Glutathione S-Transferase P1 Polymorphisms." *PLoS One* 8, no. 1 (2013): e52715.
- Hystad, P., P. A. Demers, K. C. Johnson, R. M. Carpiano and M. Brauer. "Long-Term Residential Exposure to Air Pollution and Lung Cancer Risk." *Epidemiology* 24, no. 5 (2013): 762-72.
- Iniguez, C., F. Ballester, M. Estarlich, A. Esplugues, M. Murcia, S. Llop, A. Plana, R. Amoros and M. Rebagliato. "Prenatal Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Fetal Growth in a Cohort of Pregnant Women." *Occup Environ Med* 69, no. 10 (2012): 736-44.
- Jacquemin, B., J. Lepeule, A. Boudier, C. Arnould, M. Benmerad, C. Chappaz, J. Ferran, F. Kauffmann, X. Morelli, I. Pin, C. Pison, I. Rios, S. Temam, N. Künzli, R. Slama and V. Siroux. "Impact of Geocoding Methods on Associations between Long-Term Exposure to Urban Air Pollution and Lung Function." *Environ Health Perspect* 121, no. 9 (2013): 1054-60.
- Jacquemin, B., T. Schikowski, A. E. Carsin, A. Hansell, U. Kramer, J. Sunyer, N. Probst-Hensch, F. Kauffmann and N. Künzli. "The Role of Air Pollution in Adult-Onset Asthma: A Review of the Current Evidence." *Semin Respir Crit Care Med* 33, no. 6 (2012): 606-19.
- Jacquemin, B., J. Sunyer, B. Forsberg, I. Aguilera, D. Briggs, R. Garcia-Esteban, T. Götschi, J. Heinrich, B. Jarvholm, D. Jarvis, D. Vienneau and N. Künzli. "Home Outdoor No2 and New Onset of Self-Reported Asthma in Adults." *Epidemiology* 20, no. 1 (2009): 119-26.
- Janghorbani, M., F. Momeni and M. Mansourian. "Systematic Review and Metaanalysis of Air Pollution Exposure and Risk of Diabetes." *Eur J Epidemiol* 29, no. 4 (2014): 231-42.
- Janssen, N. A. H., B. Brunekreef, P. van Vliet, F. Aarts, K. Meliefste, H. Harssema and P. Fischer. "The Relationship between Air Pollution from Heavy Traffic and Allergic Sensitization, Bronchial Hyperresponsiveness, and Respiratory Symptoms in Dutch Schoolchildren." *Environmental Health Perspectives* 111, no. 12 (2003): 1512-1518.
- Jerrett, M., R. T. Burnett, B. S. Beckerman, M. C. Turner, D. Krewski, G. Thurston, R. V. Martin, A. van Donkelaar, E. Hughes, Y. Shi, S. M. Gapstur, M. J. Thun and C. A. Pope, 3rd. "Spatial Analysis of Air Pollution and Mortality in California." *Am J Respir Crit Care Med* 188, no. 5 (2013): 593-9.
- Kashima, S., H. Naruse, T. Yorifuji, S. Ohki, T. Murakoshi, S. Takao, T. Tsuda and H. Doi. "Residential Proximity to Heavy Traffic and Birth Weight in Shizuoka, Japan." *Environ Res* 111, no. 3 (2011): 377-87.
- Katanoda, K., T. Sobue, H. Satoh, K. Tajima, T. Suzuki, H. Nakatsuka, T. Takezaki, T. Nakayama, H. Nitta, K. Tanabe, S. Tominaga and Three-Prefecture Cohort Study Grp. "An Association between Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Mortality from Lung Cancer and Respiratory Diseases in Japan." *Journal of Epidemiology* 21, no. 2 (2011): 132-143.

- Kim, B. J., J. H. Seo, Y. H. Jung, H. Y. Kim, J. W. Kwon, H. B. Kim, S. Y. Lee, K. S. Park, J. Yu, H. C. Kim, J. H. Leem, J. Y. Lee, J. Sakong, S. Y. Kim, C. G. Lee, D. M. Kang, M. Ha, Y. C. Hong, H. J. Kwon and S. J. Hong. "Air Pollution Interacts with Past Episodes of Bronchiolitis in the Development of Asthma." *Allergy* 68, no. 4 (2013): 517-23.
- Kim, H. H., C. S. Lee, J. M. Jeon, S. D. Yu, C. W. Lee, J. H. Park, D. C. Shin and Y. W. Lim. "Analysis of the Association between Air Pollution and Allergic Diseases Exposure from Nearby Sources of Ambient Air Pollution within Elementary School Zones in Four Korean Cities." *Environ Sci Pollut Res Int* 20, no. 7 (2013): 4831-46.
- Kramer, U., C. Herder, D. Sugiri, K. Strassburger, T. Schikowski, U. Ranft and W. Rathmann. "Traffic-Related Air Pollution and Incident Type 2 Diabetes: Results from the Salia Cohort Study." *Environ Health Perspect* 118, no. 9 (2010): 1273-9.
- Krewski, D., M. Jerrett, R. T. Burnett, R. Ma, E. Hughes, Y. Shi, M. C. Turner, C. A. Pope, 3rd, G. Thurston, E. E. Calle, M. J. Thun, B. Beckerman, P. DeLuca, N. Finkelstein, K. Ito, D. K. Moore, K. B. Newbold, T. Ramsay, Z. Ross, H. Shin and B. Tempalski. "Extended Follow-up and Spatial Analysis of the American Cancer Society Study Linking Particulate Air Pollution and Mortality." *Res Rep Health Eff Inst*, no. 140 (2009): 5-114; discussion 115-36.
- Künzli, N., P. O. Bridevaux, L. J. Liu, R. Garcia-Esteban, C. Schindler, M. W. Gerbase, J. Sunyer, D. Keidel, T. Rochat, Pollution Swiss Cohort Study on Air and Adults Lung Diseases in. "Traffic-Related Air Pollution Correlates with Adult-Onset Asthma among Never-Smokers." *Thorax* 64, no. 8 (2009): 664-70.
- Künzli, N., S. Medina, R. Kaiser, P. Quenel, F. Horak, Jr. and M. Studnicka. "Assessment of Deaths Attributable to Air Pollution: Should We Use Risk Estimates Based on Time Series or on Cohort Studies?" *Am J Epidemiol* 153, no. 11 (2001): 1050-5.
- Lee, Y. L., B. F. Hwang, Y. A. Chen, J. M. Chen and Y. F. Wu. "Pulmonary Function and Incident Bronchitis and Asthma in Children: A Community-Based Prospective Cohort Study." *PLoS One* 7, no. 3 (2012): e32477.
- Liaw, Y. P., T. F. Ting, C. C. Ho and Z. Y. Chiou. "Cell Type Specificity of Lung Cancer Associated with Nitric Oxide." *Science of the Total Environment* 408, no. 21 (2010): 4931-4934.
- Lipsett, M. J., B. D. Ostro, P. Reynolds, D. Goldberg, A. Hertz, M. Jerrett, D. F. Smith, C. Garcia, E. T. Chang and L. Bernstein. "Long-Term Exposure to Air Pollution and Cardiorespiratory Disease in the California Teachers Study Cohort." *Am J Respir Crit Care Med* 184, no. 7 (2011): 828-35.
- Liu, C. C., S. S. Tsai, H. F. Chiu, T. N. Wu and C. Y. Yang. "Ambient Exposure to Criteria Air Pollutants and Female Lung Cancer in Taiwan." *Inhalation Toxicology* 20, no. 3 (2008): 311-317.
- Loomis, D., Y. Grosse, B. Lauby-Secretan, F. El Ghissassi, V. Bouvard, L. Benbrahim-Tallaa, N. Guha, R. Baan, H. Mattock, K. Straif and Iarc International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. "The Carcinogenicity of Outdoor Air Pollution." *Lancet Oncol* 14, no. 13 (2013): 1262-3.

- MacIntyre, E. A., U. Gehring, A. Molter, E. Fuertes, C. Klumper, U. Kramer, U. Quass, B. Hoffmann, M. Gascon, B. Brunekreef, G. H. Koppelman, R. Beelen, G. Hoek, M. Birk, J. C. de Jongste, H. A. Smit, J. Cyrus, O. Gruzieva, M. Korek, A. Bergstrom, R. M. Agius, F. de Vocht, A. Simpson, D. Porta, F. Forastiere, C. Badaloni, G. Cesaroni, A. Esplugues, A. Fernandez-Somoano, A. Lerxundi, J. Sunyer, M. Cirach, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen and J. Heinrich. "Air Pollution and Respiratory Infections During Early Childhood: An Analysis of 10 European Birth Cohorts within the Escape Project." *Environ Health Perspect* 122, no. 1 (2014): 107-13.
- Malmqvist, E., A. Rignell-Hydbom, H. Tinnerberg, J. Bjork, E. Stroh, K. Jakobsson, R. Rittner and L. Rylander. "Maternal Exposure to Air Pollution and Birth Outcomes." *Environ Health Perspect* 119, no. 4 (2011): 553-8.
- Mauderly, J. L., D. Kracko, J. Brower, M. Doyle-Eisele, J. D. McDonald, A. K. Lund and S. K. Seilkop. "The National Environmental Respiratory Center (Nerc) Experiment in Multi-Pollutant Air Quality Health Research: Iv. Vascular Effects of Repeated Inhalation Exposure to a Mixture of Five Inorganic Gases." *Inhal Toxicol* 26, no. 11 (2014): 691-6.
- McConnell, R., K. Berhane, F. Gilliland, J. Molitor, D. Thomas, F. Lurmann, E. Avol, W. J. Gauderman and J. M. Peters. "Prospective Study of Air Pollution and Bronchitic Symptoms in Children with Asthma." *Am J Respir Crit Care Med* 168, no. 7 (2003): 790-7.
- McConnell, R., T. Islam, K. Shankardass, M. Jerrett, F. Lurmann, F. Gilliland, J. Gauderman, E. Avol, N. Künzli, L. Yao, J. Peters and K. Berhane. "Childhood Incident Asthma and Traffic-Related Air Pollution at Home and School." *Environ Health Perspect* 118, no. 7 (2010): 1021-6.
- Meng, X., Y. Ma, R. Chen, Z. Zhou, B. Chen and H. Kan. "Size-Fractionated Particle Number Concentrations and Daily Mortality in a Chinese City." *Environ Health Perspect* 121, no. 10 (2013): 1174-8.
- Molter, A., R. Agius, F. de Vocht, S. Lindley, W. Gerrard, A. Custovic and A. Simpson. "Effects of Long-Term Exposure to Pm10 and No2 on Asthma and Wheeze in a Prospective Birth Cohort." *J Epidemiol Community Health* 68, no. 1 (2014): 21-8.
- Mustafic, H., P. Jabre, C. Caussin, M. H. Murad, S. Escolano, M. Tafflet, M. C. Perier, E. Marijon, D. Vernerey, J. P. Empana and X. Jouven. "Main Air Pollutants and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis." *JAMA* 307, no. 7 (2012): 713-21.
- Naess, O., P. Nafstad, G. Aamodt, B. Claussen and P. Rosland. "Relation between Concentration of Air Pollution and Cause-Specific Mortality: Four-Year Exposures to Nitrogen Dioxide and Particulate Matter Pollutants in 470 Neighborhoods in Oslo, Norway." *Am J Epidemiol* 165, no. 4 (2007): 435-43.
- Nafstad, P., L. L. Haheim, B. Oftedal, F. Gram, I. Holme, I. Hjermann and P. Leren. "Lung Cancer and Air Pollution: A 27 Year Follow up of 16 209 Norwegian Men." *Thorax* 58, no. 12 (2003): 1071-6.
- Nafstad, P., L. L. Haheim, T. Wisloff, F. Gram, B. Oftedal, I. Holme, I. Hjermann and P. Leren. "Urban Air Pollution and Mortality in a Cohort of Norwegian Men." *Environ Health Perspect* 112, no. 5 (2004): 610-5.



- Nwaru, B. I., L. Hickstein, S. S. Panesar, A. Muraro, T. Werfel, V. Cardona, A. E. Dubois, S. Halken, K. Hoffmann-Sommergruber, L. K. Poulsen, G. Roberts, R. Van Ree, B. J. Vlieg-Boerstra, A. Sheikh, Eaaci Food Allergy and Group Anaphylaxis Guidelines. "The Epidemiology of Food Allergy in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Allergy* 69, no. 1 (2014): 62-75.
- Nyberg, F., P. Gustavsson, L. Jarup, T. Bellander, N. Berglind, R. Jakobsson and G. Pershagen. "Urban Air Pollution and Lung Cancer in Stockholm." *Epidemiology* 11, no. 5 (2000): 487-95.
- Oftedal, B., B. Brunekreef, W. Nystad, C. Madsen, S. E. Walker and P. Nafstad. "Residential Outdoor Air Pollution and Lung Function in Schoolchildren." *Epidemiology* 19, no. 1 (2008): 129-37.
- Orione, M. A., C. A. Silva, A. M. Sallum, L. M. Campos, C. H. Omori, A. L. Braga and S. C. Farhat. "Risk Factors for Juvenile Dermatomyositis: Exposure to Tobacco and Air Pollutants During Pregnancy." *Arthritis Care Res (Hoboken)*, (2014).
- Pan, G., S. Zhang, Y. Feng, K. Takahashi, J. Kagawa, L. Yu, P. Wang, M. Liu, Q. Liu, S. Hou, B. Pan and J. Li. "Air Pollution and Children's Respiratory Symptoms in Six Cities of Northern China." *Respir Med* 104, no. 12 (2010): 1903-11.
- Pedersen, M., L. Giorgis-Allemand, C. Bernard, I. Aguilera, A. M. Andersen, F. Ballester, R. M. Beelen, L. Chatzi, M. Cirach, A. Danileviciute, A. Dedele, Mv Eijdsden, M. Estarlich, A. Fernandez-Somoano, M. F. Fernandez, F. Forastiere, U. Gehring, R. Grazuleviciene, O. Gruzieva, B. Heude, G. Hoek, K. de Hoogh, E. H. van den Hooven, S. E. Haberg, V. W. Jaddoe, C. Klumper, M. Korek, U. Kramer, A. Lerchundi, J. Lepeule, P. Nafstad, W. Nystad, E. Patelarou, D. Porta, D. Postma, O. Raaschou-Nielsen, P. Rudnai, J. Sunyer, E. Stephanou, M. Sørensen, E. Thiering, D. Tuffnell, M. J. Varro, T. G. Vrijkotte, A. Wijga, M. Wilhelm, J. Wright, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, B. Brunekreef, M. Kogevinas and R. Slama. "Ambient Air Pollution and Low Birthweight: A European Cohort Study (Escape)." *Lancet Respir Med* 1, no. 9 (2013): 695-704.
- Pereira, G., K. Belanger, K. Ebisu and M. L. Bell. "Fine Particulate Matter and Risk of Preterm Birth in Connecticut in 2000-2006: A Longitudinal Study." *Am J Epidemiol* 179, no. 1 (2014): 67-74.
- Pereira, G., A. G. Cook, F. Hagggar, C. Bower and N. Nassar. "Locally Derived Traffic-Related Air Pollution and Fetal Growth Restriction: A Retrospective Cohort Study." *Occup Environ Med* 69, no. 11 (2012): 815-22.
- Pereira, G., F. Hagggar, A. W. Shand, C. Bower, A. Cook and N. Nassar. "Association between Pre-Eclampsia and Locally Derived Traffic-Related Air Pollution: A Retrospective Cohort Study." *J Epidemiol Community Health* 67, no. 2 (2013): 147-52.
- Pereira, G., N. Nassar, A. Cook and C. Bower. "Traffic Emissions Are Associated with Reduced Fetal Growth in Areas of Perth, Western Australia: An Application of the Ausroads Dispersion Model." *Aust N Z J Public Health* 35, no. 5 (2011): 451-8.

- Pope, C. A., 3rd. "Mortality Effects of Longer Term Exposures to Fine Particulate Air Pollution: Review of Recent Epidemiological Evidence." *Inhal Toxicol* 19 Suppl 1, (2007): 33-8.
- Pope, C. Arden, III, Richard T. Burnett, Michael J. Thun, Eugenia E. Calle, Daniel Krewski, Kazuhiko Ito and George D. Thurston. "Lung Cancer, Cardiopulmonary Mortality, and Long-Term Exposure to Fine Particulate Air Pollution." *JAMA (Journal of the American Medical Association)* 287, no. 9 (2002): 1132-1141.
- Raaschou-Nielsen, O., Z. J. Andersen, R. Beelen, E. Samoli, M. Stafoggia, G. Weinmayr, B. Hoffmann, P. Fischer, M. J. Nieuwenhuijsen, B. Brunekreef, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, J. Sommar, B. Forsberg, L. Modig, A. Oudin, B. Oftedal, P. E. Schwarze, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, M. Sorensen, A. Tjonneland, T. Ellermann, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, T. J. Key, K. de Hoogh, H. Concin, G. Nagel, A. Vilier, S. Gironi, V. Krogh, M. Y. Tsai, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, A. Trichopoulou, C. Bamia, P. Vineis and G. Hoek. "Air Pollution and Lung Cancer Incidence in 17 European Cohorts: Prospective Analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (Escape)." *Lancet Oncology* 14, no. 9 (2013): 813-822.
- Raaschou-Nielsen, O., H. Bak, M. Sorensen, S. S. Jensen, M. Ketzel, M. Hvidberg, P. Schnohr, A. Tjonneland, K. Overvad and S. Loft. "Air Pollution from Traffic and Risk for Lung Cancer in Three Danish Cohorts." *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 19, no. 5 (2010): 1284-1291.
- Raaschou-Nielsen, O., M. Sørensen, M. Ketzel, O. Hertel, S. Loft, A. Tjonneland, K. Overvad and Z. J. Andersen. "Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Diabetes-Associated Mortality: A Cohort Study." *Diabetologia* 56, no. 1 (2013): 36-46.
- Raaschou-Nielsen, Ole, Zorana Jovanovic Andersen, Martin Hvidberg, Steen Solvang Jensen, Matthias Ketzel, Mette Sørensen, Steffen Loft, Kim Overvad and Anne Tjonneland. "Lung Cancer Incidence and Long-Term Exposure to Air Pollution from Traffic." *Environmental Health Perspectives* 119, no. 6 (2011): 860-865.
- Rajagopalan, S. and R. D. Brook. "Air Pollution and Type 2 Diabetes: Mechanistic Insights." *Diabetes* 61, no. 12 (2012): 3037-45.
- Ranzi, A., D. Porta, C. Badaloni, G. Cesaroni, P. Lauriola, M. Davoli and F. Forastiere. "Exposure to Air Pollution and Respiratory Symptoms During the First 7 Years of Life in an Italian Birth Cohort." *Occup Environ Med* 71, no. 6 (2014): 430-6.
- Rojas-Martinez, R., R. Perez-Padilla, G. Olaiz-Fernandez, L. Mendoza-Alvarado, H. Moreno-Macias, T. Fortoul, W. McDonnell, D. Loomis and I. Romieu. "Lung Function Growth in Children with Long-Term Exposure to Air Pollutants in Mexico City." *Am J Respir Crit Care Med* 176, no. 4 (2007): 377-84.
- Sahsuvargolu, T., M. Jerrett, M. R. Sears, R. McConnell, N. Finkelstein, A. Arain, B. Newbold and R. Burnett. "Spatial Analysis of Air Pollution and Childhood Asthma in Hamilton, Canada: Comparing Exposure Methods in Sensitive Subgroups." *Environ Health* 8, (2009): 14.

- Samoli, E., E. Aga, G. Touloumi, K. Nisiotis, B. Forsberg, A. Lefranc, J. Pekkanen, B. Wojtyniak, C. Schindler, E. Niciu, R. Brunstein, M. Dodic Fikfak, J. Schwartz and K. Katsouyanni. "Short-Term Effects of Nitrogen Dioxide on Mortality: An Analysis within the Apeha Project." *Eur Respir J* 27, no. 6 (2006): 1129-38.
- Santus, P., A. Russo, E. Madonini, L. Allegra, F. Blasi, S. Centanni, A. Miadonna, G. Schiraldi and S. Amaducci. "How Air Pollution Influences Clinical Management of Respiratory Diseases. A Case-Crossover Study in Milan." *Respir Res* 13, (2012): 95.
- Sathyanarayana, Sheela, Chuan Zhou, Carole B. Rudra, Tim Gould, Tim Larson, Jane Koenig and Catherine J. Karr. "Prenatal Ambient Air Pollution Exposure and Small for Gestational Age Birth in the Puget Sound Air Basin." *Air Quality Atmosphere and Health* 6, no. 2 (2013): 455-463.
- Savitz, D. A., J. F. Bobb, J. L. Carr, J. E. Clougherty, F. Dominici, B. Elston, K. Ito, Z. Ross, M. Yee and T. D. Matte. "Ambient Fine Particulate Matter, Nitrogen Dioxide, and Term Birth Weight in New York, New York." *Am J Epidemiol* 179, no. 4 (2014): 457-66.
- Schikowski, T., M. Adam, A. Marcon, Y. Cai, A. Vierkötter, A. E. Carsin, B. Jacquemin, Z. Al Kanani, R. Beelen, M. Birk, P. O. Bridevaux, B. Brunekeef, P. Burney, M. Cirach, J. Cyrus, K. de Hoogh, R. de Marco, A. de Nazelle, C. Declercq, B. Forsberg, R. Hardy, J. Heinrich, G. Hoek, D. Jarvis, D. Keidel, D. Kuh, T. Kuhlbusch, E. Migliore, G. Mosler, M. J. Nieuwenhuijsen, H. Phuleria, T. Rochat, C. Schindler, S. Villani, M. Y. Tsai, E. Zemp, A. Hansell, F. Kauffmann, J. Sunyer, N. Probst-Hensch, U. Kramer and N. Künzli. "Association of Ambient Air Pollution with the Prevalence and Incidence of Copd." *Eur Respir J*, (2014).
- Schikowski, T., I. C. Mills, H. R. Anderson, A. Cohen, A. Hansell, F. Kauffmann, U. Kramer, A. Marcon, L. Perez, J. Sunyer, N. Probst-Hensch and N. Künzli. "Ambient Air Pollution: A Cause of Copd?" *Eur Respir J* 43, no. 1 (2014): 250-63.
- Schultz, E. S., O. Gruzieva, T. Bellander, M. Bottai, J. Hallberg, I. Kull, M. Svartengren, E. Melen and G. Pershagen. "Traffic-Related Air Pollution and Lung Function in Children at 8 Years of Age: A Birth Cohort Study." *Am J Respir Crit Care Med* 186, no. 12 (2012): 1286-91.
- Schweizerischer Bundesrat. "Luftreinhalte-Verordnung vom 16. Dezember 1985 (LRV; Sr 814.318.142.1)." In *SR 814.318.142.1*. Bern, 1985.
- Shah, A. S., J. P. Langrish, H. Nair, D. A. McAllister, A. L. Hunter, K. Donaldson, D. E. Newby and N. L. Mills. "Global Association of Air Pollution and Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Lancet* 382, no. 9897 (2013): 1039-48.
- Shima, M. and M. Adachi. "Effect of Outdoor and Indoor Nitrogen Dioxide on Respiratory Symptoms in Schoolchildren." *International Journal of Epidemiology* 29, no. 5 (2000): 862-870.
- Sonnenschein-van der Voort, A. M., Y. de Kluienaar, V. W. Jaddoe, C. Gabriele, H. Raat, H. A. Moll, A. Hofman, F. H. Pierik, H. M. Miedema, J. C. de Jongste and L. Duijts. "Air Pollution, Fetal and Infant Tobacco Smoke Exposure, and Wheezing in Preschool Children: A Population-Based Prospective Birth Cohort." *Environ Health* 11, (2012): 91.

- Sörensen, M., B. Hoffmann, M. Hvidberg, M. Ketzel, S. S. Jensen, Z. J. Andersen, A. Tjønneland, K. Overvad and O. Raaschou-Nielsen. "Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution Associated with Blood Pressure and Self-Reported Hypertension in a Danish Cohort." *Environ Health Perspect* 120, no. 3 (2012): 418-24.
- Steenhof, M., N. A. Janssen, M. Strak, G. Hoek, I. Gosens, I. S. Mudway, F. J. Kelly, R. M. Harrison, R. H. Pieters, F. R. Cassee and B. Brunekreef. "Air Pollution Exposure Affects Circulating White Blood Cell Counts in Healthy Subjects: The Role of Particle Composition, Oxidative Potential and Gaseous Pollutants - the Raptas Project." *Inhal Toxicol* 26, no. 3 (2014): 141-65.
- Steenhof, M., I. S. Mudway, I. Gosens, G. Hoek, K. J. Godri, F. J. Kelly, R. M. Harrison, R. H. Pieters, F. R. Cassee, E. Lebret, B. A. Brunekreef, M. Strak and N. A. H. Janssen. "Acute Nasal Pro-Inflammatory Response to Air Pollution Depends on Characteristics Other Than Particle Mass Concentration or Oxidative Potential: The Raptas Project." *Occupational and Environmental Medicine* 70, no. 5 (2013): 341-348.
- Stieb, D. M., L. Chen, M. Eshoul and S. Judek. "Ambient Air Pollution, Birth Weight and Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Environ Res* 117, (2012): 100-11.
- Strak, M., G. Hoek, M. Steenhof, E. Kilinc, K. J. Godri, I. Gosens, I. S. Mudway, R. van Oerle, H. M. Spronk, F. R. Cassee, F. J. Kelly, R. M. Harrison, B. Brunekreef, E. Lebret and N. A. Janssen. "Components of Ambient Air Pollution Affect Thrombin Generation in Healthy Humans: The Raptas Project." *Occup Environ Med* 70, no. 5 (2013): 332-40.
- Strak, M., N. A. Janssen, K. J. Godri, I. Gosens, I. S. Mudway, F. R. Cassee, E. Lebret, F. J. Kelly, R. M. Harrison, B. Brunekreef, M. Steenhof and G. Hoek. "Respiratory Health Effects of Airborne Particulate Matter: The Role of Particle Size, Composition, and Oxidative Potential-the Raptas Project." *Environ Health Perspect* 120, no. 8 (2012): 1183-9.
- Su, M. W., C. H. Tsai, K. Y. Tung, B. F. Hwang, P. H. Liang, B. L. Chiang, Y. H. Yang and Y. L. Lee. "Gstp1 Is a Hub Gene for Gene-Air Pollution Interactions on Childhood Asthma." *Allergy* 68, no. 12 (2013): 1614-7.
- Suarez-Varela, M. M., A. Gallardo-Juan, L. Garcia-Marcos, N. Gimeno-Clemente, A. L. Silvarrey-Varela, I. Miner-Canflanca, J. Batlles-Garrido, A. Blanco-Quiros, R. M. Busquets-Monge, B. Dominguez-Aurrecochea, A. Arnedo-Pena, C. Gonzalez-Diaz, I. Aguinaga-Ontoso, A. Martinez-Gimeno and A. Llopis-Gonzalez. "The Impact of Atmospheric Pollutants on the Prevalence of Atopic Eczema in 6-7-Year-Old Schoolchildren in Spain; Isaac Phase Iii." *Iran J Allergy Asthma Immunol* 12, no. 3 (2013): 220-7.
- Svendsen, E. R., M. Gonzales, S. Mukerjee, L. Smith, M. Ross, D. Walsh, S. Rhoney, G. Andrews, H. Ozkaynak and L. M. Neas. "Gis-Modeled Indicators of Traffic-Related Air Pollutants and Adverse Pulmonary Health among Children in El Paso, Texas." *Am J Epidemiol* 176 Suppl 7, (2012): S131-41.
- Tango, T. "Effect of Air-Pollution on Lung-Cancer - a Poisson Regression-Model Based on Vital-Statistics." *Environmental Health Perspectives* 102, (1994): 41-45.

- Tetreault, L. F., S. Perron and A. Smargiassi. "Cardiovascular Health, Traffic-Related Air Pollution and Noise: Are Associations Mutually Confounded? A Systematic Review." *Int J Public Health* 58, no. 5 (2013): 649-66.
- Thiering, E., J. Cyrys, J. Kratzsch, C. Meisinger, B. Hoffmann, D. Berdel, A. von Berg, S. Koletzko, C. P. Bauer and J. Heinrich. "Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Insulin Resistance in Children: Results from the Giniplus and Lisaplu Birth Cohorts." *Diabetologia* 56, no. 8 (2013): 1696-704.
- Tonne, C. and P. Wilkinson. "Long-Term Exposure to Air Pollution Is Associated with Survival Following Acute Coronary Syndrome." *Eur Heart J* 34, no. 17 (2013): 1306-11.
- Trasande, L., K. Wong, A. Roy, D. A. Savitz and G. Thurston. "Exploring Prenatal Outdoor Air Pollution, Birth Outcomes and Neonatal Health Care Utilization in a Nationally Representative Sample." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 23, no. 3 (2013): 315-21.
- Trichopoulos, D., A. Hatzakis, E. Wynder, K. Katsouyanni and A. Kalandidi. "Time Trends of Tobacco Smoking, Air-Pollution, and Lung-Cancer in Athens." *Environmental Research* 44, no. 2 (1987): 169-178.
- Urman, R., R. McConnell, T. Islam, E. L. Avol, F. W. Lurmann, H. Vora, W. S. Linn, E. B. Rappaport, F. D. Gilliland and W. J. Gauderman. "Associations of Children's Lung Function with Ambient Air Pollution: Joint Effects of Regional and near-Roadway Pollutants." *Thorax* 69, no. 6 (2014): 540-7.
- van den Hooven, E. H., F. H. Pierik, Y. de Kluizenaar, S. P. Willemsen, A. Hofman, S. W. van Ratingen, P. Y. Zandveld, J. P. Mackenbach, E. A. Steegers, H. M. Miedema and V. W. Jaddoe. "Air Pollution Exposure During Pregnancy, Ultrasound Measures of Fetal Growth, and Adverse Birth Outcomes: A Prospective Cohort Study." *Environ Health Perspect* 120, no. 1 (2012): 150-6.
- Villeneuve, P. J., M. Jerrett, D. Brenner, J. Su, H. Chen and J. R. McLaughlin. "A Case-Control Study of Long-Term Exposure to Ambient Volatile Organic Compounds and Lung Cancer in Toronto, Ontario, Canada." *American Journal of Epidemiology* 179, no. 4 (2014): 443-451.
- Vineis, P., G. Hoek, M. Krzyzanowski, F. Vigna-Taglianti, F. Veglia, L. Airoidi, H. Autrup, A. Dunning, S. Garte, P. Hainaut, C. Malaveille, G. Matullo, K. Overvad, O. Raaschou-Nielsen, F. Clavel-Chapelon, J. Linseisen, H. Boeing, A. Trichopoulou, D. Palli, M. Peluso, V. Krogh, R. Tumino, S. Panico, H. B. Bueno-De-Mesquita, P. H. Peeters, E. E. Lund, C. A. Gonzalez, C. Martinez, M. Dorronsoro, A. Barricarte, L. Cirera, J. R. Quiros, G. Berglund, B. Forsberg, N. E. Day, T. J. Key, R. Saracci, R. Kaaks and E. Riboli. "Air Pollution and Risk of Lung Cancer in a Prospective Study in Europe." *International Journal of Cancer* 119, no. 1 (2006): 169-174.
- Vineis, P., G. Hoek, M. Krzyzanowski, F. Vigna-Taglianti, F. Veglia, L. Airoidi, K. Overvad, O. Raaschou-Nielsen, F. Clavel-Chapelon, J. Linseisen, H. Boeing, A. Trichopoulou, D. Palli, V. Krogh, R. Tumino, S. Panico, H. B. Bueno-De-Mesquita, P. H. Peeters, E. E. Lund, A. Agudo, C. Martinez, M. Dorronsoro, A. Barricarte, L. Cirera, J. R. Quiros, G. Berglund, J. Manjer, B. Forsberg, N. E. Day, T. J. Key, R. Kaaks, R. Saracci and E. Riboli. "Lung Cancers Attributable to Environmental Tobacco Smoke and Air Pollution in Non-Smokers in Different European Countries: A Prospective Study." *Environ Health* 6, (2007): 7.

- WHO. *Air Quality Guidelines. Global Update 2005*. Copenhagen: WHO Regional office for Europe, 2006.
- WHO. *Health Risks of Air Pollution in Europe – HRAPIE Project*. Bonn: WHO Europe, 2013.
- WHO. *Review of Evidence on Health Aspects of Air Pollution – REVIHAAP. Technical Report*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2013.
- Wilhelm, M., J. K. Ghosh, J. Su, M. Cockburn, M. Jerrett and B. Ritz. "Traffic-Related Air Toxics and Term Low Birth Weight in Los Angeles County, California." *Environ Health Perspect* 120, no. 1 (2012): 132-8.
- Witschi, H. "Ozone, Nitrogen-Dioxide and Lung-Cancer - a Review of Some Recent Issues and Problems." *Toxicology* 48, no. 1 (1988): 1-20.
- Yamazaki, S., M. Shima, T. Nakadate, T. Ohara, T. Omori, M. Ono, T. Sato and H. Nitta. "Association between Traffic-Related Air Pollution and Development of Asthma in School Children: Cohort Study in Japan." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 24, no. 4 (2014): 372-9.
- Yorifuji, T., S. Kashima, T. Tsuda, S. Takao, E. Suzuki, H. Doi, M. Sugiyama, K. Ishikawa-Takata and T. Ohta. "Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Mortality in Shizuoka, Japan." *Occup Environ Med* 67, no. 2 (2010): 111-7.
- Zeka, A. and J. Schwartz. "Estimating the Independent Effects of Multiple Pollutants in the Presence of Measurement Error: An Application of a Measurement-Error-Resistant Technique." *Environ Health Perspect* 112, no. 17 (2004): 1686-1690.
- Zhou, C., N. Baiz, S. Banerjee, D. A. Charpin, D. Caillaud, F. de Blay, C. Raheison, F. Lavaud and I. Annesi-Maesano. "The Relationships between Ambient Air Pollutants and Childhood Asthma and Eczema Are Modified by Emotion and Conduct Problems." *Ann Epidemiol* 23, no. 12 (2013): 778-83.

## 5 Anhang

### 5.1 Zusammenstellung der 31 Studien in LUDOK, welche Lungenkrebs und Stickoxide untersucht haben

#### Kohortenstudien

grau = ältere Studien, zu denen es neuere Resultate gibt (nicht berücksichtigt)

x = Es wurden keine Effekte gefunden    n.s. = nicht signifikante Effekte wurden gefunden

Referenz	Zielgrösse	Schadstoff (e)	Design	Ort, Kohortennamen	Zeitdauer	Kollektiv / Anzahl (Fälle)	Art der Belastungsabschätzung / -messung	Effect estimate	Covariates
Abbey et al., 1995	Häufigkeit Sterblichkeit	NO <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> TSP, PM10, PM2.5 SO <sub>4</sub> Ozon	Kohortenstudie	Kalifornien, USA ASHMOG	1966-1987 (21 Jahre)	6340 Erwachsene	Kumulierte Langzeitbelastung: Interpolation für PLZ des Wohn- und Arbeitsorts, Berücksichtigung von Innenraumquellen NO <sub>2</sub>	xNO <sub>2</sub> xSO <sub>2</sub>	
Beeson et al., 1998	Inzidenz bei Nichtrauchern	O <sub>3</sub> TSP / PM10 SO <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	Kohortenstudie	Kalifornien, USA ASHMOG	Inzidenz 1977-1992 (15 Jahre)	6338 Erwachsene Nichtraucher 27-95 Jahre	Kumulierte Langzeitbelastung bis 3 Jahre vor Diagnose: Interpolation für PLZ des Wohn- und Arbeitsorts	n.s. RR 1.45 (0.67-3.14) O <sub>3</sub> , PM10, SO <sub>2</sub>	
Abbey et al., 1999	Sterblichkeit, Nichtraucher	O <sub>3</sub> TSP / PM10 SO <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Kohortenstudie	Kalifornien, USA ASHMOG	1966-1992 (26 Jahre)	6338 Erwachsene Nichtraucher 27-95 Jahre	Kumulierte Langzeitbelastung bis 3 Jahre vor Diagnose: Interpolation für PLZ des Wohn- und Arbeitsorts	Bei Frauen: NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> – verschwindet im Mehrschadstoffmodell mit	
Pope et al., 2002	Sterblichkeit	PM 2.5 NO <sub>2</sub> CO O <sub>3</sub> Sulfat	Kohortenstudie	USA, ACS	1982-1998 (16 Jahre)	500'000 Erwachsene ab 30 Jahren	Unklar: Belastung an Wohnadresse	X NO <sub>2</sub> X CO x O <sub>3</sub> sig PM2.5 RR von 1.08 (1.01-1.16)	
Krewski et al., 2009	Sterblichkeit	PM2.5 Sozialfaktoren TSP, Ozon (Sommermonate), NO <sub>2</sub> ,	Kohortenstudie	USA ACS	1982-2000 (18 Jahre)	360000 Erwachsene mit PM Daten 1980; 500000 Erwachsene Mit PM-Daten 2000, >30 Jahre	LUR, Kringing	X NO <sub>2</sub> sign PM2.5 HR 1.09 (1.031-1.152/10µg/m <sup>3</sup> )	

Referenz	Zielgrösse	Schadstoff (e)	Design	Ort, Kohortennamen	Zeitdauer	Kollektiv / Anzahl (Fälle)	Art der Belastungsabschätzung / -messung	Effect estimate	Covariates
		SO <sub>2</sub> und Sulfate							
Jerrett et al., 2013	Sterblichkeit	PM2.5 NO <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Kohortenstudie	Kalifornien, USA ACS-CPS-2-		73'711 Erwachsene > 30 Jahre	PM2.5 und NO <sub>2</sub> LUR Ozon distanzgewichtet zum Monitor	NO <sub>2</sub> HR 1.11 x andere Mehrschadstoff: PM2.5 sank NO <sub>2</sub> und PM2.5, O <sub>3</sub> blieb NO <sub>2</sub> bestehen --> Verkehrseffekt	
Lipsett et al., 2011	Sterblichkeit	NO <sub>2</sub> PM2.5 PM 10 O <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> CO	Kohortenstudie	Lehrer, Kalifornien, USA	1995-2005, 10 Jahre	124'614 Lehrerinnen, 22-104 Jahre bzw. 12'366, die in max Entfernung von 3km zur nächsten NO <sub>2</sub> -Station wohnten	Max 3km zu einem NO <sub>2</sub> Monitor wohnhaft, distanzgewichtet, und über Beobachtungszeitraum gemittelt	X Schadstoffe	körperliche Aktivität, Ernährung, Alkohol, Medikamente) aus der Befragung im Jahr 2000 und sechs Faktoren des Wohnquartiers (Einkommen Anteil in Armut Lebende, Anteil mit Hochschulbildung, Rassen, Bevölkerungsdichte und Arbeitslosigkeit)
Hart et al., 2011	Sterblichkeit	PM10, SO <sub>2</sub> und NO <sub>2</sub> , PM2.5	Kohortenstudie	LKW-Fahrer, USA	1985-2000 (15 Jahre)	53814 Männer, >40 Jahre	LUR an Wohnadresse	NO <sub>2</sub> PM2.5, SO <sub>2</sub> x PM 10 Mehrschadstoff = NO <sub>2</sub> (am wenigsten Delta) --> Verkehr	
Nafstad et al., 2004	Sterblichkeit	NO <sub>x</sub> SO <sub>2</sub>	Kohortenstudie	Oslo, Norwegen	1972/73-1998 (26 Jahre)	16209 Männer, 40-49 Jahre	Dispersionsmodelle: Belastung an Wohnadresse	NO <sub>x</sub> RR 1.11 (1.03-1.19) /10µg/m <sup>3</sup> Sig, Trend linear	
Nafstad et al., 2003	Inzidenz	NO <sub>x</sub> SO <sub>2</sub>	Kohortenstudie	Oslo, Norwegen (Männer)	1972/73-1998 (26 Jahre)	16209 Männer, 40-49 Jahre	Dispersionsmodelle: Belastung an Wohnadresse	RR 1.08 (1.02-1.15) pro 10 µg/m <sup>3</sup> NO <sub>x</sub> Mehrschadstoff: NO <sub>x</sub> und SO <sub>2</sub> verstärkt	
Filleul et al., 2005	Sterblichkeit	NO <sub>2</sub> NO SO <sub>2</sub> TSP	Kohortenstudie	Frankreich PAARC	1974-1998 (24 Jahre)	14284 Erwachsene, 25-59 Jahre	1974-1976 Messungen	NO <sub>2</sub> RR 1.48 (1.05-2.06) enger bei Rauchern, Exrauchern und berufl. belasteten	
Naess et al., 2007	Sterblichkeit	NO <sub>2</sub> PM10 PM2.5 in Quartilen	Kohortenstudie	Oslo, Norwegen	1992-1998	143842 Einwohner Oslos, 51-90 Jahre	Dispersionsmodell? für Wohnquartiere aus emissions und meteoDaten (1992-1995)	Sig NO <sub>2</sub> Sterblichkeit nahm zu mit Schwelle 40µg/m <sup>3</sup>	
Vineis et	Inzidenz,	Passivrauch	Kohortenstudie	Europa (10	1993-1998	520000 Teilnehmer,	Jahresmittel nächste	n.s. stark befahrende	



Referenz	Zielgrösse	Schadstoff (e)	Design	Ort, Kohortennamen	Zeitdauer	Kollektiv / Anzahl (Fälle)	Art der Belastungsabschätzung / -messung	Effect estimate	Covariates
al., 2007	Sterblichkeit	en NO <sub>2</sub> Verkehr	die	Länder), EPIC	(Rekrutierung) Dauer unklar	35-74 Jahre	Messtationen Dispersion? 1980-1999	bissl. Strassen OR 1.46 (0.89-2.4) sign NO <sub>2</sub> > 30 µg/m <sup>3</sup> OR 1.3 (1.02-1.66) Nieraucher 1.05 < Exraucher 2.32	
Beelen et al., 2008	Sterblichkeit	NO <sub>2</sub> BS SO <sub>2</sub> PM2.5 PM10 Verkehr	Kohortenstudie	Niederlande NLCS	1987-1996 (9 Jahre)	120852 Erwachsene, 55-69 Jahre	Distanzgewichtete Messdaten und Landnutzung	BS n.s. PM 2.5 x NO <sub>2</sub> n.s. Leben an Hauptstrasse	
Beelen et al., 2008	Inzidenz Sterblichkeit	NO <sub>2</sub> BS SO <sub>2</sub> PM2.5 PM10 Verkehr	Kohortenstudie, Fall-Kontrollanalyse	NLCS	1986-1997 (11 Jahre)	114378 Erwachsene, 55-69 Jahre 1940 Lungenkrebstodesfälle	(Durchschnitt der regionalen Messstationen, gewichtet für Distanz) und einem Belastungsfaktor des Wohnquartiers (berechnet aus den städtischen Messstellen abzüglich der regionalen Belastung, aus der Einwohnerdichte und Landnutzungsdaten	Ganze Kohorte x Schadstoffe Nichtraucher BS, n.s. Verkehrsintensität RR 1.36 (0.99-1.87), n.s. Wohnen an Strasse bef. 1.55 (0.98-2.34)	
Raaschou et al., 2011	Inzidenz	NO <sub>2</sub> NO <sub>x</sub> Verkehr	Kohortenstudie	Kopenhagen, Aarhus, Dänemark	1993-1997 bis 2006 (ca. 10 Jahre)	52970 Erwachsene, 50-64 Jahre	LUR	n.s. NO <sub>x</sub> (ns. Linearer Trend) aber s Nichtraucher aber 4. Quartil 1.3 (1.05- 1.61) n.s. 50m Verkehrsnähe IRR 1.21 (0.95-1.55) n.s. Verkehrsdichte	Rauchen (nie, ex, zur Zeit), Rauchintensität, Rauchdauer, Passivrauchen, Schulbildung, Konsum von Obst sowie Arbeit in einem Beruf mit Lungenkrebsrisiko
Heinrich et al., 2013	Sterblichkeit	NO <sub>2</sub> , PM10 Verkehr	Kohortenstudie	Ruhrgebiet, Deutschland SALIA	1985/1990- 2008 (18 Jahre)	4752 Frauen, 55 Jahre	Stationärer Monitor (nächster)	PM 10 HR1.84 (1.23- 2.74) x Verkehrsnähe n.s. NO <sub>2</sub> HR 1.46 (0.92- 2.32)	Sozialstatus (Schulbildung), Rauchen, Asthma und hohem Blutdruck
Cesaroni et al., 2013	Sterblichkeit	NO <sub>2</sub> PM2.5 Verkehr	Kohortenstudie Register	Rome, Italien	2001-2010 (9 Jahre)	1.265 M Einwohner, > 30 Jahre	LUR (NO <sub>2</sub> ) Dispersion (PM2.5)	NO <sub>2</sub> IQR 1.05 (1.02- 1.08) PM2.5 IQR 1.03 (1.01- 1.06) Mehrschadstoffmodell	Alter, Geschlecht, Zivilstand, Geburtsort, Schulbildung und berufliche Stellung

Referenz	Zielgrösse	Schadstoff (e)	Design	Ort, Kohortennamen	Zeitdauer	Kollektiv / Anzahl (Fälle)	Art der Belastungsabschätzung / -messung	Effect estimate	Covariates
								NO <sub>2</sub> blieb mit PM2.5 blieb mit Verkehr	sozioökon Status Quartier
Carey et al., 2013	Sterblichkeit	PM10, PM2.5, SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> Ozon	Kohortenstudie	England	2003-2007 5 Jahre	835'607 Personen von 40-80 Jahren	LUR? Luftqualitätsnetz 1000X1000m Auflösung Jahresmittel 2002 für PLZ	NO <sub>2</sub> HR 1.06 (1.0-1.12) / IQR SO <sub>2</sub> 1.05 (1.01-1.08)/IQR kein Mehrschadstoffmodell	Individuelle Faktoren, Soziale Eben Quartier, Praxen
Raaschou et al., 2013	Inzidenz	PM10, PM2.5 PM10-2.5 (als Differenz), Lichtabsorption NO <sub>x</sub> NO <sub>2</sub>	Kohortenstudie	Europa, ESCAPE		312'944 Kohortenmitglieder von 17 europ. Kohorten	LUR	PM 10 (Adenokarzinom stieg an, x Plattenepithelkarzinom) n.s. PM2.5 n.s. Lichtabs n.s. Fahrzeugkm x NO <sub>2</sub> x NO <sub>x</sub> x Verkehrsdichte	
Yorifuji et al. 2013	Sterblichkeit	NO <sub>2</sub>	Kohortenstudie	Shizuoka, Japan	1999-2006 (7 Jahre)	14001 ältere Erwachsene, 75-84 Jahre	LUR	n.s. 0.95 (0.78-1.17) Nichtraucher 1.3 (0.85-1.99) Exraucher >0.87 (0.69-1.09)	
Katanoda et al., 2011	Sterblichkeit	NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> und der Feinstaub PM7	Kohortenstudie	Kantone Miyagi, Aichi, Osaka, Japan	1983-85 bis 1995 (10 Jahre)	63520 Erwachsene, >40 Jahre	Stationäre Messstation	10 unit increasae PM2.5 SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> HR 1.17 (1.1-1.26) Raucher speziell hoch (kein Mehrschadstoffmodell weil zu eng)	Alter, Geschlecht, Rauchen (jetzt, früher, nie), Paketjahre, Passivrauchen, Holzkohle oder Briketts zum Heizen, Krankenversicherung und berufliche Belastungen

## Querschnitt- oder Fall-Kontrollstudien

Referenz	Zielgrösse	Pollutant(s)	Design	Location, Cohortname	Time period	Kollektiv (Cohort)/ N (cases)	Exposure assessment	Effect estimate	Covariates
Nyberg et al., 2000	Inzidenz (Risiko)	NO <sub>2</sub> NO <sub>x</sub> Radon SO <sub>2</sub>	Fall-Kontrollstudie	Stockholm, Schweden	1985-1990 Diagnose	1042 Männer mit Lungenkrebs, 2364 Kontrollen dauernd wohnhaft	Dispersionsmodellierung: Wohnadresse	NO <sub>2</sub> n.s. RR 1.2 (0.8-1.6) 90./10. Perzentile Leute mit Belastung 20-30 Jahren vorher RR 1.4 (1.0-	

Referenz	Zielgrösse	Pollutant(s)	Design	Location, Cohortname	Time period	Kollektiv (Cohort)/ N (cases)	Exposure assessment	Effect estimate	Covariates
		Beruf.lbelastung						2.0) -->Verkehr	
Vineis et al., 2006	Inzidenz	Ozon, SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , NO, CO, Benzol, TSP, PM10, PM2.5, Black Smoke und Benzoapyren	Fall-Kontrollstudie in Kohorte	Europa, EPIC	1993/1998-X (durchschnittlich 7 Jahre)	1074 Krebsfälle, 2977 Kontrollen	Jahresmittel Messtationen nächste bissl. Dispersion? 1980-1999	X PM 10, X SO <sub>2</sub> stark befahrende Strassen n.s. NO <sub>2</sub> 1.14 (0.78-1.67)/10 µg/m <sup>3</sup> sig Terzile >30µg/m <sup>3</sup>	
Raaschou et al., 2010	Inzidenz	NO <sub>x</sub>	Fall-Kontrollstudie in 3 Kohorten	Dänemark	Eintritt: 1993-97 1976-1994 1970 Ende: 2001 (ca. 7 Jahre)	679 Lungenkrebsfälle 3481 Kontrollen	LUR	50.-90. Perzentil IRR 1.3 (1.07-1.57) 90. Perzentile 1.45 (1.12-1.88) 100µg NO <sub>x</sub> /m <sup>3</sup> RR 1.37 (1.06-1.76) --> Verkehr	
Hystad et al., 2013	Inzidenz	PM2.5 NO <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Verkehr	Fall-Kontrollstudie	Kanada	1194-97 Diagnose	2390 Personen mit Lungenkrebs neu (1994-97), 3507 Kontrollen	1975-99 berechnet für Adresse, distanzgewichtet zur Messtation	Schwach n.s. Nähe Autobahn NO <sub>2</sub> pro 18.8 OR 1.11 (1.0-1.24) n.s. PM 2.5 pro 10 OR 1.29 (0.95-1.76) x Ozon 1.09 (0.85-1.16) nur städtisch bei Anstieg NO <sub>2</sub> , kein linearer Trend (letztes Quintil :()) Adenokarzinom NO <sub>2</sub> Anstieg n.s. Anstieg kleinzell Lungenkarz PM2.5	
Vielleneuve et al., 2014	Lungenkrebsprävalenz	VOC NO <sub>2</sub>	Fall-Kontrollstudie	Toronto, Kanada	Luft zum Diagnosezeitpunkt, 10 Jahre zuvor, zeitgewichtet für alle Adressen	445 Patienten Lungenkrebs 1997-2002, 948 Kontrollen	LUR, basierend auf 2 Messkampagnen 2002, 2004	KWs 1.33 (1.04-1.69)/IQR Benzol 1.29 (1.08-1.83)/IQR n.s. NO <sub>2</sub> 1.13 (0.89-1.42)	Alter, Geschlecht, Rauchen und Passivrauchen, BMI, Lungenkrebs in der Familie und Sozialstatus
Liu et al., 2008	Sterblichkeit	PM10 SO <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> Ozon	Fall-Kontrollstudie	Taiwan, China	1995-2005 (10 Jahre)	972 Lungenkrebstodesfälle bei Hausfrauen, 50-69 Jahre, 927 Kontrollen	Stationäre Messtation in 64 Bezirken	Univariat: NO <sub>2</sub> , CO (O <sub>3</sub> paradox) xSO <sub>2</sub> xPM10 Kombi: NO <sub>2</sub> , CO in Terzilen	Urbanisationsindex

Referenz	Zielgrösse	Pollutant(s)	Design	Location, Cohortname	Time period	Kollektiv (Cohort)/ N (cases)	Exposure assessment	Effect estimate	Covariates
		CO							
Trichopoulos et al 1987	Sterblichkeit SMR	Rauchen SO <sub>2</sub> Staub NO <sub>2</sub>	Querschnitt, Geographischer Vergleich	Athen: Griechenland	1961-1980	Todesfälle an Krebs	Messtationen	Lungenkrebsinzidenz entspricht dem Erwartungswert in Bezug auf Rauchen und ist in Städtischer Umgebung nicht erhöht	
Tango et al., 1994	Sterblichkeit	NO <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	Querschnittstudie	Tokyo, Japan	1972-1988 (16 Jahre)	Alle Todesfälle, 40-79 jährige Frauen	Abschätzung der Jahremittelwerte für Quartiere anhand Daten 1974-76	Todesfälle an Lungenkrebs stehen mit NO <sub>2</sub> Belastung im Quartier in Bezug	
Chen et al., 2007	Inzidenz Adenokarzinom Plattenepithelkarzinom	Rauchen (Teergehalt) PM10 Nox VOC SO <sub>2</sub> Blei	Ökolog. Querschnittstudie	9 Bundesstaaten/Städte in den USA	1973-2002 (29 Jahre)	Register	US-EPA Emissionsdaten	NO <sub>x</sub> Trend entspricht Trend des Adenokarzinoms	
Liaw et al., 2010	Inzidenz: Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom	SO <sub>2</sub> , CO, Ozon und NO und NO <sub>2</sub>	Querschnittstudie, Register	Taiwan, China	1995-1998	71 Gemeinden	Zentrale Messstation in Gemeinde Daten von 1994-1998	Lungenkrebs: xSO <sub>2</sub> xCO xO <sub>3</sub> , x NO <sub>2</sub> Plattenepithel: x Schadstoffe Adenokarzinom: Männer NO Trend Tumorprogression Frauen: NO Problem Rauchen Plausi	
Choi et al., 1997	Häufigkeit	NO <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Rauchen Temperatur	Querschnittstudie	3 Gebiete gebildet aus 47 Präfekturen, Japan		Todesfallraten 1970, 1975, 1980, 1985, 1990	Aggregierte Jahresmittelwerte 1970, 1970-80, 1970-90	Assoziation unklar	

